Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Untersuchungen der Wirkung von MIF und Pravidel® auf das reproduktive System der Frau bei sekundärer Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Cornelia Hofstaetter
aus Hainichen

1981

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Untersuchungen der Wirkung von MIF und Pravidel® auf das reproduktive System der Frau bei sekundärer Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Cornelia Hofstaetter
aus Hainichen

1981

Dekan: Professor Dr. K. Voigt
Berichterstatter: Professor Dr. A. E. Schindler
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Für meine Eltern

in Dankbarkeit

Ich danke Herrn Professor Dr. A.E. Schindler für die wohlwollende Förderung und die ständige Förderung meiner Arbeit sowie dem Personal der Station Gynäkologie II und der Endokrinologischen Laboratorien der Universitäts-Frauenklinik Tübingen für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1.	EINLEITUNG Bisherige Untersuchungen mit MIF und Pravidel®	1
2.	MATERIAL UND METHODEN	11
2.1.	Patientinnen, Anamnese und bisherige Therapie	11
2.1.1.	Patientin I	11
2.1.2.	Patientin II	13
2.1.3.	Patientin III	14
2.1.4.	Patientin IV	15
2.1.5.	Patientin V	16
2.1.6.	Patientin VI	17
2.2.	MIF und Pravidel®	18
2.2.1.	MIF	18
2.2.2.	Pravidel®	18
2.3.	MIF-Infusion	19
2.3.	Laborchemische Methoden	21
2.5.	Statistische Auswertung	22
3.	ERGEBNISSE DER MIF-INFUSION	23
3.1.	Wirkungen auf das reproduktive System	23
3.1.1.	PRL	23
3.1.2.	LH	28
3.1.3.	FSH	32
3.1.4.	E_2	38
3.2.	Wirkungen auf allgemeine Körperfunktionen	42
3.2.1.	Blutdruck- und Pulsverhalten und Infusionsverträglichkeit der Patientinnen	42
3.2.1.1.	Patientin I	42
3.2.1.2.	Patientin II	43
3.2.1.3.	Patientin III	43

Seite

3.2.1.4. Patientin IV 44
3.2.1.5. Patientin V 45
3.2.1.6. Patientin VI 46
3.2.2. Verhalten von Temperatur, Leukozyten, Enzyme, Elektrolyte und SMA 12 47

4. ERGEBNISSE DER PRAVIDEL®-STUDIE 52
4.1. Patientin I 52
4.2. Patientin II 56
4.3. Patientin III 62
4.4. Patientin IV 66
4.5. Patientin V 69

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 72

6. ZUSAMMENFASSUNG 78

7. LITERATURVERZEICHNIS 79

1. EINLEITUNG

Durch die Entwicklung spezifischer Radioimmunassaymethoden ist seit ein paar Jahren die Bestimmung von menschlichem Prolaktin in kleinen Blutproben möglich und dadurch auch die Untersuchung der Regulation der Prolaktinsekretion und deren Pathologie.

Das Prolaktin = PRL oder das luteotrope Hormon = LTH ist ein Proteinhormon mit einem Molekulargewicht von 32000 und wird im Hypophysenvorderlappen gebildet, aus dem es wie das Wachstumshormon = hGH und das Adrenocorticotropes Hormon = ACTH episodisch sezerniert wird. Besonders während des Schlafes kommt es zu einem PRL-Anstieg, der kontinuierlich während der Nacht zunimmt und seinen Gipfel in den frühen Morgenstunden hat (5). Das PRL ist zu 25 % identisch und zu 50 % homolog mit dem hGH (14). Wie die anderen Hypophysenhormone unterliegt die PRL-Sekretion der Steuerung durch den Hypothalamus mittels monoaminerger Substanzen (5). Und zwar durch einen, in seiner Struktur noch nicht identifizierten Hemmfaktor, dem Prolaktin-Inhibiting-Faktor = PIF, der tonisch aus dem medialen, basalen Hypothalamus abgegeben wird, und einen Prolaktin-Releasing-Faktor = PRF, dessen Substrat auch noch nicht bekannt ist. Aufgrund neuerer Untersuchungen wurde die frühere Annahme, daß die PRL-Sekretion allein durch das PIF reguliert wird, in Frage gestellt und ein PRF postuliert (5).

Die PIF-Freisetzung unterliegt entweder adrenerger oder dopaminerger Kontrolle (5,14) oder es wirkt über Dopaminrezeptoren auf die PRL-Sekretion (4). Für beide Annahmen sprechen die Erfahrungen, daß Dopamin und Dopaminagonisten wie L-Dopa, Apomorphin und 2-Bromo-alpha-ergocrytin die PRL-Sekretion hemmen, und daß Dopaminantagonisten wie Haloperidol, Phenothiazine und Chlorpromazin bzw. Katecholaminentspeicherer wie Reserpin und alpha-Methyl-Dopa zu einer erhöhten PRL-Sekretion führen und eine Galaktorrhoe hervorrufen können (4,14,16). Die Steigerung der PRL-Sekretion

durch den PRF geschieht über das Serotonin, was Untersuchungen von Boyd und Reichlin (5) zeigten. Nach Studien von Lamberts und MacLeod (22) wird die durch Serotonin induzierte PRL-Sekretion durch hohe Gaben von GABA gehemmt. Da das PRL kein eigentliches Erfolgsorgan hat, kontrolliert es sich vermutlich wie das hGH über einen kurzdauernden, negativen Feedbackmechanismus.

Die eigentliche Funktion von PRL ist die Einleitung und Erhaltung der Laktation nach einer Schwangerschaft. Deshalb kommt es zu einem starken Anstieg des PRL während der Schwangerschaft mit einem Maximum an deren Ende (14). Daneben hat das PRL hGH-ähnliche Wirkung auf zahlreiche Stoffwechselprozesse, vor allem auf den Kohlenhydrat- und den Fettstoffwechsel. Ungeklärt sind noch die Wirkung von PRL auf die Osmoregulation, den Energiestoffwechsel der Spermatozoen, die Androgenproduktion der Nebennierenrinde und auf die Entwicklung des Brustkrebses (43).

Die PRL-Sekretion wird stimuliert durch das Saugen an der Brust, psychischen und physischen Streß, insulininduzierte Hypoglykämien und hohe Dosen von Östrogenen, die eine wichtige Rolle in der Regulation der PRL-Sekretion spielen (5). Diese Faktoren können zu einem 10- bis 100-fachen Anstieg innerhalb von 30 Minuten führen (14).

Pathologisch erhöhte PRL-Werte sind gewöhnlich mit reduzierten Gonadotropinspiegeln verbunden (3) und führen dadurch zu (43):

1. einer Unterdrückung der Geschlechtsdrüsentätigkeit, was bei der Frau zu einer Anovulation bis zu einer sekundären Amenorrhoe, beim Auftreten der Hyperprolaktinämie vor und in der Pubertät zu einer primären Amenorrhoe (6), und beim Mann zu einem Libidoverlust und zu Potenzstörungen führt. Dabei interferieren die hohen PRL-Spiegel entweder mit der Sekretion von LHRH oder mit der direkten Wirkung der Gonatropine auf die Ovarien (4).
2. einer Brustdrüsenschwellung und einer Galaktorrhoe.

Eine Hyperprolaktinämie kann bedingt sein durch:

1. eine Dysfunktion des Hypothalamus, die zu einer Störung der Regulation der PRL-Sekretion entweder durch eine Hemmung der PIF-Sekretion oder einer Stimulation der PRF-Sekretion führt (5,20,43).
   a) durch eine Läsion des Hypothalamus durch einen Tumor oder der Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse durch supraselläre Tumoren oder durch Hypophysenstieldurchtrennungen, die experimentell zu einer Atrophie der Ovarien und einer Galaktorrhoe führten (36).
   b) durch funktionelle Störungen wie das Chiari-Frommel-Syndrom (20,43).
2. Hypophysenadenome
   a) PRL sezernierende
   b) chromophobe und auch eosinophile, da auch bei manchen Akromegaliepatienten erhöhte PRL-Werte gefunden wurden (23).
3. Medikamente wie Dopaminantagonisten (Chlorpromazin, Phenothiazine, Haloperidol), Katecholaminentspeicherer (Reserpin, alpha-Methyl-Dopa), Östrogenpräparate und orale Kontrazeptiva
4. Hormone
   Das Thyreotropin-Releasing Hormon = TRH und das Leucin-Enkephalin, ein endogenes Opiat, steigern die PRL-Sekretion entweder durch Aktivierung von PRF oder Hemmung von PIF (5,27,28,34). Ebenfalls noch unklar ist, auf welchem Wege das Melatonin und das Arginin Vasotoxin eine vermehrte PRL-Freisetzung induzieren (38).
5. Neurogen bedingt durch (5,6):
   Nervenimpulse von der vorderen Brustwand und den Brustdrüsen, zum Teil nach Thorakotomien, bei Herpes zoster, bei Rückenmarksläsionen, durch engsitzende Kleidung und mechanische Stimulierung der Brustwarzen. Oft besteht eine Galaktorrhoe und ist eine Schwangerschaft voraus gegangen.

Die Hyperprolaktinämie führt meist zu einer Galaktorrhoe unterschiedlicher Stärke, die keine Korrelation mit dem PRL-Wert hat, und ist oft mit einer Amenorrhoe verbunden. Nach Judd, Lazarus und Coupton (15) fand sich bei bis zu 20 % der Frauen mit sekundärer Amenorrhoe ohne eine eindeutige funktionelle Störung ein erhöhter PRL-Spiegel. Wittermann (43) gibt an, daß 15 % der primären und sekundären Amenorrhoen auf einer Hyperprolaktinämie beruhen und nicht immer mit einer Galaktorrhoe verbunden sind. Untersuchungen von Malarkey ergaben, daß bei manchen Frauen mit einer Galaktorrhoe eine Dysfunktion im Hypothalamus-Hypophysenbereich bestand. Sie wiesen nebenbei eine Hyperprolaktinämie und eine Amenorrhoe auf (25). Andere Untersuchungen des Galaktorrhoe-Amenorrhoe Syndroms (4,6,20,39) zeigten, daß neben einer Dysfunktion des Hypothalamus auch eine Unterbrechung der Verbindung Hypothalamus-Hypophyse und PRL sezernierende und chromophobe Hypophysentumoren und ein "empty sella" Syndrom als Ursache in Frage kommen. Ein Galaktorrhoe-Amenorrhoe Syndrom kann auch nach der Einnahme von Östrogenpräparaten, der Antibabypille, besonders der Zweiphasenpräparate, nach einer Schwangerschaft und auch idiopathisch bei Frauen ohne eine Hypothalamus- oder Hypophysenerkrankung auftreten. Wie bereits oben erwähnt, können bestimmte Medikamente wie Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Reserpin, alpha-Methyl-Dopa dieses Syndrom hervorrufen (39). Zacur et al. (44) fanden heraus, daß eine Interaktion zwischen psychischen Krankheiten und dem Beginn eines Galaktorrhoe-Amenorrhoe Syndroms besteht.

Auf der Suche nach einem PRL Releasing und Inhibiting Faktor und einem hGH Releasing Hormon isolierten Schally et al. (35) mehrere Substanzen aus Schweinehypothalamie, die die hGH-Sekretion in vitro hemmten. Eine Substanz wurde als alpha-MSH identifiziert. Weitere in vitro Untersuchungen mit natürlichem und synthetischem MSH bestätigten diese Ergebnisse. Aber in in vivo Untersuchungen fanden die Autoren wie auch Gonzales, Barcena und Schalch (35) nur einen

geringen hGH-Abfall auf alpha-MSH. Auch andere der isolierten Substanzen hatten eine senkende Wirkung auf des hGH. Eine dieser Substanzen wurde als der Melanocyte-Inhibiting Faktor = MIF identifiziert, ein seit 1965 bekanntes Tripeptid mit der Sequenz L-Prolyl-Leucyl-Glycine-NH_2, das im Hypothalamus der Säugetiere vorhanden ist. Dies wiesen auch Faglia et al. (11) nach, die eine signifikante Senkung des hGH-Anstieges auf insulininduzierter Hypoglykämie bei Gesunden und gesenkte hGH-Spiegel bei Akromegaliepatienten fanden. Allerdings waren die benötigten MIF-Dosen 100- bis 400-fach höher als die notwendigen Somatostatindosen. Im gleichen Jahr fanden Paneira et al. (29) in einem Rattenexperiment, daß MIF wie auch LHRH unspezifisch auf die hGH-Freisetzung wirkt.

Untersuchungen von Kastin et al. (17,18) zeigten, daß MIF die Ausschüttung von MSH = Melanocyte-Stimulating-Hormon aus der Hypophyse verhindert, und daß die Hypophyse einen direkten Einfluß auf den MIF-Spiegel hat. Entweder ist sie selbst der Ort des MIF-Metabolismus oder induziert diesen in den Lebermikrosomen.

Da a) die 13 Aminosäuren = AS des Polypeptids alpha-MSH mit den ersten 13 AS des ACTH identisch sind und auch das beta-MSH, ein Polypeptid aus 22 AS, große Ähnlichkeit mit dem ACTH hat, b) alle 3 Hormone in den selben Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet werden und einen ähnlichen täglichen Rhythmus zeigen (37), und c) das ACTH zum Teil eine geschwächte MSH-Wirkung hat, untersuchten Voigt et al. (41), ob MIF einen Einfluß auf die ACTH-Sekretion bei Menschen und Ratten hat. Es zeigte sich, daß MIF keinen Einfluß auf die basale ACTH-Spiegel hat, aber daß krankhaft erhöhte ACTH-Spiegel (von 800 - 1400 pg/ml bei Morbus Addison Patienten) signifikant gesenkt wurden. Auch weitere Untersuchungen mit M. Addison und Cushing Syndrom Patienten bestätigten dies (40,42). Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Althoff et al. (1) bei Patienten mit M. Addison und wegen Cushing Syndrom Adrenalektomierten. Sie fanden außer-

dem bei 4 von 5 Adrenalektomierten und 5 von 6 Addisonpatienten einen PRL-Abfall mit anschließenden Reboundeffekt durch MIF.

Schon bei den ersten Tieruntersuchungen mit MIF fiel anhand des Verhaltens der Versuchstiere auf, daß MIF neben der MSH Regulation auch eine zentrale Wirkung haben müßte. Plotnikoff et al. (30) fanden bei Versuchen mit Mäusen, daß MIF die Wirkung von L-Dopa potenzierte, was auch Barbeau (2) in einer Studien mit 6 Parkonsonpatienten fand. Das MIF verändert entweder die Aufnahme oder den Umsatz von Dopamin im Gehirn. Diese Wirkung ist unabhängig von MSH und wird nicht durch eine Hemmung der Monoaminoxidase vermittelt. Um die MIF-Wirkung weiter abzuklären, untersuchten die selben Autoren (31) seine Wirkung auf Oxotremorin, einem synthetischen Alkaloid, das zentrale Parkinsonsymptome wie Tremor, Ataxie und Spastik durch Aktivierung der Muskarinrezeptoren in den basalen Ganglien hervorruft und auch peripher eine agonistische Muskarinwirkung hat (14). MIF reduzierte die zentrale und auch die periphere Oxotremorinwirkung bei normalen und hypophysektomierten Mäusen, was für eine zentrale, von seiner Hypophysenwirkung unabhängigen Wirkung spricht. Da L-Dopa auch die Oxotremorinwirkung antagonisiert, nahm man an, daß die L-Dopapotenzierung durch MIF auf einer Steigerung der Dopaminumsatzrate im Gehirn beruht. MIF kann auch die sedierende Wirkung von Reserpin aufheben, wenn es gemeinsam mit Paryline und L-Dopa gegeben wird (32). Untersuchungen von Kastin und Barbeau (16) an Parkinsonpatienten zeigten, daß MIF allein schon antiparkinsonsche Aktivität hat, vor allem wird der Tremor und die Rigidität, weniger die Akinese günstig beeinflußt. Mit L-Dopa gemeinsam gegeben, vermindert MIF die durch L-Dopa bedingten extrapyramidalen Symptome wie die Dyskinese. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Fischer et al. (12), die außerdem noch eine Besserung der Mimik, der Sprache und der Schrift fanden. In den folgenden Jahren beschäftigten sich noch mehrere Forscherteams mit der Wirkung von MIF im ZNS und kamen zu sich widersprechenden Ergebnissen. Aus

diesem Grund untersuchten Kostrzewa et al. (21) die Wirkung von MIF auf Amphethamin und Apomorphin und fanden eine Potenzierung von Apomorphin, einem Dopaminagonisten. Dabei zeigte es sich, daß MIF nicht wie bisher angenommen wurde über eine Steigerung der Dopaminumsatzrate oder über eine vermehrte Dopaminfreisetzung wirkt, sondern daß das Ansprechen der Dopaminrezeptoren auf Dopamin durch MIF gesteigert wird.

Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch unklar, entweder besteht eine größere Affinität für Dopamin oder die Aktivität des Rezeptors ist gesteigert bei gleichbleibender Dopaminmenge. In einer Arbeit von 1979 zweifeln Carolei et al. (8) die von Plotnikoff, Barbeau und Kastin gefundenen MIF-Wirkungen bei Morbus Parkinson und überhaupt eine zentrale MIF-Wirkung auf Dopaminrezeptoren aufgrund der vielen sich widersprechenden Befunde und der kurzen biologischen Verfügbarkeit von MIF an. Es müssen wohl noch weitere Untersuchungen nachfolgen, um ein klares Bild der MIF-Wirkung außerhalb des Hypophysenbereiches zu erhalten.

Wie schon weiter oben beschrieben, führt eine Therapie mit Östrogenen manchmal zu einem Anstieg der PRL-Sekretion. M.E. Celis (9) fand einen gleichen Anstieg des MSH am Nachmittag auf Östrogene bei gonadektomierten Ratten. Die Östrogengabe bewirkte auch eine Aktivierung des MRF und wesentlich geringer des MIF. Ein ähnliches Verhalten wurde schon früher bei PRL und PIF nach Östrogengabe gesehen.

Da PIF entweder durch Dopamin freigesetzt wird oder über Dopaminrezeptoren auf die PRL-Sekretion wirkt, wäre eine Beeinflußung des PRL-Spiegels durch MIF denkbar. Auch fanden Althoff et al. (1) eine Senkung des PRL-Spiegels durch MIF bei M. Addisonpatienten und bei Adrenalektomierten.

Zur Therapie des Galaktorrhoe-Amenorrhoe Syndroms verwandte man zunächst L-Dopa, das gut die PRL-Sekretion und damit die Galaktorrhoe hemmte (6, 20). Aber seine kurze Halbwertszeit und die vielen Nebenwirkungen limitierten eine Lang-

zeittherapie. Zum Teil trat auch eine Resistenz gegen L-Dopa auf (14).

Rein zufällig stieß man auf das heute führende Therapeutikum des Galaktorrhoe-Amenorrhoe Syndroms, dem 2-Bromo-α-ergocryptin. Schon in den 50iger Jahren fand Shelesnak bei Ratten, daß verschiedene Ergotalkaloide eine Wirkung auf die PRL-Sekretion haben (4). Später fiel bei der Behandlung mit Ergotaminderivaten auf, daß es bei stillenden Frauen zu einem Sistieren der Laktation kam. Spezielle in vivo und in vitro Untersuchungen an isolierten Hypophysenpräparate ergaben, daß durch diese Präparate die PRL-Sekretion gehemmt wurde. Da sich diese Hemmung durch den Dopaminantagonisten Haloperidol aufheben ließ, vermutete man, daß Ergotamine über Dopaminrezeptoren wirken. Experimentell zeigte 2-Bromo-α-ergocryptin die signifikanteste klinsiche Wirkung (14). Es wirkt spezifisch auf die PRL-Sekretion hemmend und hat keine Wirkung am Uterus und an den Gefäßen (33).

Untersuchungen von Boyd und Reichlin (4) mit Bromoergocryptin an Frauen mit einer Hyperprolaktinämie verschiedener Ursache zeigten einen Abfall des PRL innerhalb von Stunden und das Auftreten von zyklischen Ovarialsfunktionen innerhalb von 1 - 2 Monaten. Später fand man, daß Bromoergocryptin ein Dopaminagonist ist und die Dopaminrezeptoren im Gehirn stimuliert. Linquette (24) bestätigte, daß dopaminerge Mittel wie das Bromoergocryptin eine normale PRL-Sekretion bewirkt und dadurch zu einer normalen Gonadenfunktion führt. Besser et al. (3) postulierten aus diesem Befund, daß vielleicht eine reziproke Beziehung zwischen der PRL-Sekretion und der Gonadotropinsekretion beim Menschen besteht.

Kleinberg et al. (20) fanden, daß die nach Hypophysektomie oder Radiotherapie der Sella turcica bei Hypophysenadenomen meist persistierende Galaktorrhoe und teilweise auch die immer bestehende Amenorrhoe zu 50 - 70 % durch Bromoergocryptin aufgehoben werden kann. Bei 3 von 18 Patientinnen kam es zu einer Schwangerschaft, was auch Untersuchungen von Franks (31) zeigten.

Diese Untersuchungsergebnisse führten zur therapeutischen Nutzung von 2-Bromo-α-ergocryptin. Nach der klinischen Erprobung unter dem Begriff CB 154 ist es nun unter dem Handelsnamen Pravidel® (Sandoz) im Handel.

Induziert ist die Pravidel®-Therapie zur Hemmung der Laktation nach der Geburt und hauptsächlich zum Abstillen, bei Galaktorrhoe, bei durch PRL bedingter Amenorrhoe und Sterilität, wenn ein Hypophysenadenom ausgeschlossen ist, bei prämenstruellen Beschwerden und bei Akromegalie (7). Seltene Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und leichter Blutdruckabfall. Bei längerer Anwendung kann es bei disponierten Patienten zu einer Raynaud Symptomatik kommen. Bei einer eingetretenen Schwangerschaft sollte die Therapie umgehend abgebrochen werden, da eventuelle Wirkungen auf das Embryo nicht eindeutig ausgeschlossen sind. Liegt ein Hypophysenadenom vor, sollte primär chirurgisch oder radiotherapeutisch vorgegangen werden, wenn Gesichtsfeldausfälle oder eine markante Sellavergrößerung vorliegt, wenn die Patienten älter sind und wenn kein Kinderwunsch besteht. Erst bei Versagen dieser Therapie und bei einem Persistieren einer Galaktorrhoe oder einer Amenorrhoe sollte Pravidel® gegeben werden. Es wirkt zwar verlangsamend auf das Tumorwachstum, doch sollte es nur kurzfristig zum Erreichen einer Fertilität bei dringendem Kinderwunsch angewandt werden (20).

In der Diagnostik des Hypophysenadenoms haben sich die Tomographie der Sella turcica in zwei Ebenen und die Bestimmung des PRL-Spiegels bewährt (6). PRL-Werte über 150 ng/ml sind verdächtig auf ein Adenom. Kommt es dann nach der Stimulierung mit TRH zu einem PRL-Anstieg über 100 ng/ml, bei gleichzeitigem Nichtansprechen auf Chlorpromazin, so ist ein Adenom ziemlich bewiesen. Ebenso spricht ein Versagen der Pravidel®-Therapie für das Vorliegen eines Tumors (5, 6,33).

In dieser Arbeit wollen wir aufgrund der bisher gefundenen Wirkungen von MIF eine mögliche Beeinflußung des PRL-Spiegels von 6 Frauen mit einer Hyperprolaktinämie und einem Galaktorrhoe-Amenorrhoe Syndrom durch MIF untersuchen. Zusätzlich wurde auch eine Wirkung auf die LH-, FSH- und Östradiolspiegel untersucht. Bei der Durchführung der MIF-Infusion orientierten wir uns an der von Voigt et al. (42) angewandten Methode. Der genaue Infusionsablauf wird an einer späteren Stelle beschrieben; siehe 2.3.

Zum Vergleich wurden diese Patientinnen direkt nach der Infusion noch über ein Jahr mit Pravidel® behandelt.

2. MATERIAL UND METHODEN

Als Probanden wurden 6 Patientinnen im Alter von 27 - 39 Jahren (durchschnittlich 33 Jahre) mit einer sekundären Amenorrhoe und einer Hyperprolaktinämie aus dem Krankengut der endokrinologischen Sprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ausgesucht.

Die sekundäre Amenorrhoe von einer Dauer zwischen 3 - 28 Jahren (durchschnittlich 10,8 Jahre) bestand bei 4 der 6 Patientinnen seit der Einnahme der Antibabypille. Bei den anderen Patientinnen war die Ursache der schon früh aufgetretenen Amenorrhoe unbekannt (Pat. I) oder es bestand der Verdacht auf ein Stein-Leventhal Syndrom (Pat. II).

Die Hyperprolaktinämie war sehr unterschiedlich ausgeprägt und streute von 42 - 148 ng/ml (durchschnittlich 100,3 ng/ml). Nur bei 4 Patientinnen (Pat. I - IV) bestand eine Galaktorrhoe unterschiedlicher Stärke seit 3 - 17 Jahren (durchschnittlich 6,5 Jahre). Bei einer dieser Patientinnen (Pat. I) trat die Hyperprolaktinämie und die Galaktorrhoe post partum einer mit HCG/HMG induzierten Schwangerschaft auf. Röntgenologisch fand sich bei dieser Patientin eine erweiterte Sella. Ebenfalls eine Sellaerweiterung wurde bei einer anderen Patientin ohne klinische Hinweise auf eine Galaktorrhoe gefunden. Bei ihr wird ein PRL bildender Hypophysentumor vermutet (Pat. V).

2.1. Patientinnen, Anamnese und bisherige Therapie

2.1.1. Patientin I, Frau S., M., geb. 23.1.1939

39-jährige, adipöse Frau, kein Hirsutismus, keine Akne vulgaris, unauffälliger gynäkologischer Befund, wenig Zervixschleim, große Mammae, geringe gelbliche Sekretion rechts, linke Mammille eingezogen, kein Tumor tastbar.

D.: sekundäre Amenorrhoe seit dem 12. Lebensjahr, 1 Gravidität unter HMG/HCG Therapie 1975, Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe rechts post partum, Sellaerweiterung.

A.: Pub-, Tel- und Adrenarche mit 11 Jahren, Menarche mit 12 Jahren, 1-malige Blutung, dann amenorrhoisch, 1956 - 1972 Therapie mit Progylut®, darunter regelmäßige Entzugsblutungen.
1972 erstmalige Vorstellung in der Frauenklinik Tübingen wegen Kinderwunsch. Im Oktober 1972 wurde zunächst ein Therapieversuch mit Dyneric® (1 Tbl/d/5 Tage) durchgeführt. Nach 50 Tagen trat eine Entzugsblutung auf. In den folgenden 3 Monaten wurden keine Hormone gegeben. Es traten keine Blutungen auf und die Basaltemperatur-(BT)-Kurve war monophasisch. Die 17 Ketosteroide lagen mit 8,96 mg/24 Std. im Normbereich, die Gesamt-Gonadotropine lagen bei 4,5 E/24 Std. Von Juli bis Ende Dezember 1973 wurde abwechselnd 3 mal Niagestin® (1 Tbl/d/10 Tage) und 2 mal Dyneric® (2 Tbl/d/5 Tage) gegeben. Darauf kam es zu keiner Blutung und die BT-Kurve verhielt sich monophasisch. Unter der anschließenden Therapie mit Primosiston® (3 Tbl/d/10 Tage) über 7 Monate traten 4 Entzugsblutungen im Abstand von 3,1 und 2 Monaten auf. Nach der letzten Blutung vom 9. - 12.7.1974 wurde HMG/HCG ab dem 18.7. gegeben. Darunter kam es zu einem Temperaturanstieg auf 37° C. Keine Beschwerden. Am 12.8. trat eine Blutung auf. Nach 2-maliger Entzugsblutung auf Primosiston® zweite HMG/HCG Therapie vom 7. 11. bis Ende Dezember 1974, worauf am 5.1.1975 Entzugsblutungen auftraten. Eine dritte HMG/HCG Therapie nach durch Primosiston® induzierter Blutung ab 26.2.1975. Die BT-Kurve stieg auf über 37° C an. Am 2.4.1975 fiel der Pregnosistontest positiv aus. Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf bis zur 34 SSW. Dann wurde die Patientin wegen einer Platzentarinsuffizienz stationär aufgenommen. In der 36. SSW traten vorzeitige Wehen auf, worauf eine Tokolyse eingeleitet wurde. Am 20.10.1975 Partus sectione eines gesunden Knabens in der 37. SSW.

Seit der Geburt bestand eine Galaktorrhoe aus der rechten Mamma. Es kam zu keiner Entzugsblutung auf Dyneric® (2 Tbl/d/5 Tage). Das PRL war auf 34,9 ng/ml erhöht. Röntgenologisch wurde eine erweiterte Sella turcica festgestellt. Es bestand kein Gesichtsfeldausfall. Ab Juli 1977 wurde eine Therapie mit Cb 154 = Pravidel® (2x1 Tbl/d) begonnen. Eine Blutung trat Ende Dezember 1977 auf.
Die MIF-Infusion wurde am 10.2.1978 durchgeführt.

2.1.2. Patientin II, Frau D., S., geb. 8.11.1941

37-jährige Frau, geringe virile Behaarung, bis auf walnußgroßen Uterus unauffälliger gynäkologischer Befund, mäßig viel Zervixschleim, kleine Mammae, geringe Sekretion beidseitig.

D.: sekundäre Amenorrhoe seit Jahren, Galaktorrhoe bds., und Hirsutismus seit 1970, Verdacht auf Stein-Leventhal Syndrom.

A.: Pub-, Tel- und Menarche mit 14 Jahren, regelmäßige Blutungen bis 1962, dann Auftreten von unregelmäßigen Zyklen und geringer viriler Behaarung. 1968 Keilexcision der Ovarien wegen Verdacht auf Stein-Leventhal Syndrom, Histologie unbekannt. Daraufhin traten wenige Spontanblutungen auf. Bis Mai 1975 mehrere erfolglose Therapieversuche mit Primosiston®, Dyneric® und Progynon C®.

Im August 1975 erstmalige Vorstellung in der Frauenklinik Tübingen. Zunächst wurde ein Therapieversuch mit Niagestin® (2 Tbl/d/10 Tage) durchgeführt, der zu einer Entzugsblutung führte. Ab dem 5. Blutungstag wurde Dyneric® (2 Tbl/d/5 Tage) gegeben, worauf es zu keiner Blutung kam. Die 17-Ketosteroide waren auf 15,8 mg/24 Std. erhöht. Unter Dexamethasontherapie (0,25 mg Dexa Scheroson®) sanken sie auf 6 mg/24 Std. ab. Nach Absetzen von Dexamethason stiegen die 17-Ketosteroide

wieder auf 16,4 mg/24 Std. an. Es kam zu keinen Blutungen. Im Oktober 1976 wurde eine Galaktorrhoe aus beiden Mammae festgestellt. Das PRL war auf 76 ng/ml erhöht. Röntgenologisch wurde eine Sellaerweiterung ausgeschlossen. Nach Gabe von Primolut Nor® traten 3-tägige Entzugsblutungen Anfang November 1976 auf. Auf die anschließende Dyneric®- Gabe kam es zweimalig zu einer spontanen, anovulatorischen Blutung.
Die MIF-Infusion wurde am 13.2.1978 durchgeführt.

2.1.3. Patientin III, Frau D., R., geb. 28.9.1949

29-jährige Frau, kein Hirsutismus, keine Akne vulgaris, kleinhühnereigroßer Uterus, wenig Zervixschleim, sonst unauffälliger gynäkologischer Befund, kleine Mammae, Sekretion bds. auf Druck.

D.: Galaktorrhoe bds. seit 1962, sekundäre Amenorrhoe post pill, seit 2 Jahren Kinderwunsch.

A.: Menarche mit 13 Jahren, unregelmäßige Blutungen, Zyklusdauer zwischen 28 Tagen und 2 Monaten. Letzte spontane Blutung 1971. Dann Einnahme von Eugynon 21® über 4 Jahre. Danach traten keine Blutungen mehr auf. Im Juni 1977 Gabe von Dyneric® (1 Tbl/d/5 Tage), worauf es zu keiner Entzugsblutung kam. Die BT-Kurve blieb monophasisch.
Im September 1977 erstmalige Vorstellung in der Frauenklinik Tübingen wegen Kinderwunsch. Wegen der seit 1962 bekannten Galaktorrhoe bds. wurde der PRL Wert bestimmt, der auf 95 ng/ml erhöht war. Der durchgeführte Pregnosistontest war negativ. Nochmaliger Therapieversuch mit Dyneric®, der erfolglos war. Im Januar 1978 traten Blutungen auf Primolut Nor® auf. Die anschließende Therapie mit Dyneric® (4 Tbl/d/5 Tage) blieb erfolglos.
Die MIF-Infusion wurde am 20.2.1978 durchgeführt.

2.1.4. Patientin IV, Frau B., I., geb. 18.2.1947

31-jährige Frau, kein Hirsutismus, keine Akne vulgaris, walnußgroßer Uterus, kein Zervixschleim, linker Ovar druckschmerzhaft, übriger gynäkologischer Befund unauffällig, tröpfchenweise weißliche Sekretion aus beiden Mammae.

D.: sekundäre Amenorrhoe post pill, Galaktorrhoe bds., Kinderwunsch.

A.: Menarche mit 14/15 Jahren, unregelmäßiger Zyklus von einer Dauer zwischen 2 und 8 Wochen. Von 1968 - 1974 Einnahme von Eugynon®. Im Abstand von 2 Jahren jeweils eine 2-monatige Pause, in denen es nach 7 - 8 Wochen zu einer schwachen, schmerzhaften Blutung kam. Nach Beendigung der Pilleneinnahme 1974 traten keine Spontanblutungen mehr auf. Im Juni und Juli 1975 Therapieversuche mit Dyneric® (1 Tbl/d/5 Tage), die beidemale zu keiner Entzugsblutung führten. Es kam zu einer Schmierblutung Ende August und Anfang September. Erneute Therapieversuche mit Dyneric® (2 Tbl/d/5 Tage) im Dezember 1975 und Januar 1976 waren ebenfalls erfolglos.
Im April 1976 erstmalige Vorstellung in der Frauenklinik Tübingen wegen Kinderwunsch. Dabei wurde eine Galaktorrhoe bds. festgestellt. Der mit Primolut Nor® durchgeführte Gestagentest fiel positiv aus. Die angeschlossene Dyneric®-Therapie (2 Tbl/d/5 Tage) führte zu keiner Entzugsblutung. Ab dem 16.6.1976 wurde Pravidel® (2x1 Tbl/d) gegeben, das wegen Unverträglichkeit nach einem Monat wieder abgesetzt werden mußte. Eine nochmalige Gabe von Primolut Nor® (2 Tabl/d/10 Tage) führte zu einer starken Blutung. Auf die anschließende Dyneric®-Gabe kam es zu einer anovulatorischen Blutung. Im September 1976 trat wieder eine Blutung auf Primolut Nor® auf, die Dyneric®-Gabe (4 Tabl/d/5 Tage) blieb erfolglos. Bis Februar 1977 kam es zu keiner spontanen Blutung mehr. Die bestimmten Gonatropine lagen bei: PRL 26,5 ng/ml, LH 78 ng LER 907/ml, FSH 460 ng LER 907/ml. Mitte Februar trat eine erneute Blutung auf Primo-

lut Nor® auf. Die anschließende Pravidel®-Therapie wurde trotz niedriger Dosierung (zunächst 1 Tbl/d, dann auf eine 1/2 und 1/4 Tbl/d gesenkt) nicht vertragen. Es kam zu keiner BT-Kurvenänderung. Nach einer Blutung im Mai erneuter Therapieversuch mit Dyneric® (2 Tbl/d/5 Tage), der wieder erfolglos war. Am 20.6.1977 Beginn einer HCG/HMG Therapie nach Entzugsblutung auf Primolut Nor®, die zu einem Progesteronanstieg, aber zu keinem Anstieg des Östradiols führte. Während eines stationären Aufenthaltes in der Universitäts-Frauenklinik vom 22.8. bis 27.8.1977 wurde eine Salpingographie durchgeführt, die durchgängige Tuben zeigte. Ein zweiter HCG/HMG-Therapieversuch wurde im November 1977 begonnen, worauf es am 15.12.1977 zu einer Blutung nach einem biphasischen BT-Kurvenverlauf mit gutem Progesteronanstieg kam. Im Ultraschall fiel ein auf 4x5 cm vergrößertes, zystisches linkes Ovar auf. Röntgenologisch wurde eine Sellaerweiterung ausgeschlossen.
Die MIF-Infusion uwrde am 27.2.1978 durchgeführt.

2.1.5. Patientin V, Frau D., E., geb. 2.8.1950

28-jährige Frau, kein Hirsutismus, keine Akne vulgaris, walnußgroßer Uterus in Streckstellung, sonst unauffälliger gynäkologischer Befund, wenig Zervixschleim.

D.: sekundäre Amenorrhoe bei Verdacht auf ein PRL-produzierendes Hypophysenadenom, Kinderwunsch.

A.: Menarche mit ? Jahren, unvollständige Anamnese.
1972 - 1975 Einnahme der Antibabypille wegen Polymenorrhoe. Danach Behandlung mit Duogynon®, Agnolyt®, Primosiston®, Dyneric® und Fertodur®, deren Effekt unbekannt ist. Die letzte Periode war am 1.9.1976. Im Februar 1977 wurde ein Gestagentest und eine Kaufmannkur durchgeführt, die negativ ausfielen. Ebenso die im Juni 1977 durchgeführte Gonadotropintherapie mit Perganol 500® und Pregnosin 2500 IE®.

Erstmalige Vorstellung in der Frauenklinik Tübingen am 16.1.1978. Bei der Röntgenaufnahme des Schädels fiel eine Sellaerweiterung auf. Tomographisch zeigte sich ein Hypophysentumor im rechten Sellabereich, der von Neurologen als ein Prolaktin-bildendes Hypophysenadenom diagnostiziert wurde. Das Gesichtsfeld war nicht eingeschränkt. Der PRL-Wert war am 27.2.1978 mit 88 ng/ml stark erhöht. Es bestand keine Galaktorrhoe.
Die MIF-Infusion wurde am 20.3.1978 durchgeführt.

2.1.6. Patientin VI, Frau Sch., G., geb. 30.1.1941

37-jährige Frau, kein Hirsutismus, keine Akne vulgaris.

D.: sekundäre Amenorrhoe post pill, Hyperprolaktinämie, keine Galaktorrhoe, seit September 1977 Oligomenorrhoe.

A.: Menarche mit 14 Jahren, bis zum 21. Lebensjahr regelmäßiger 28 Tage Zyklus. Danach traten verlängerte Zyklen von 6 - 10 Wochendauer und abgeschwächte Blutungen auf. 1963 sei eine Spritzenkur durchgeführt worden, die zu einer Dauerblutung führte und erst durch eine weitere Spritze zum Stillstand kam (keine Angabe über die Präparatennamen). Dann traten keine spontanen Blutungen mehr auf. In den nächsten 6 Jahren Einnahme der Antibabypille. Während der durchgeführten Pillenpausen und nach Absetzen der Pille kam es zu keinen Blutungen. Daraufhin wurde von November 1975 bis Januar 1976 Cyclo-Progynova® gegeben, worauf die Patientin regelmäßig blutete. Nach Absetzen des Mittels blieben Spontanblutungen wieder aus.
Erstmalige Vorstellung in der Frauenklinik Tübingen am 3.7.1976. Der Gestagentest mit Primolut Nor® fiel positiv aus, ebenso der anschließende Dyneric®-Test. Röntgenologisch fand sich eine normalgroße Sella. Das PRL war auf 78,8 ng/ml erhöht. Daraufhin nahm die Patientin Pravidel® (1 Tbl/d) von April bis September 1977 ein, worauf sie regelmäßig blutete. Auch nach dem Ab-

setzen von Pravidel® traten spontane Blutungen mit Intervallen bis zu 2 Monaten auf. Die letzte Spontanblutung war am 15.1.1978. Die Kontrolle des PRL-Wertes am 27.2.1978 ergab einen Anstieg auf 100 ng/ml.
Die MIF-Infusion wurde am 20.3.1978 durchgeführt.

2.2. MIF und Pravidel®

2.2.1. MIF

Als Prüfstoff wurde synthetisches MIF der Firma Serono, pharmazeutische Präparate GmbH, Freiburg i.Br., W. Germany, verwandt, das als Trockensubstanz von 1 mg und 25 mg pro Ampulle zur Verfügung stand. Kurz vor dem Gebrauch wurde die Trockensubstanz in jeweils 1 ml 0,9 % NaCl-Lösung aufgelöst und der Infusionslösung - 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung - zugefügt.

MIF wurde in 3 verschiedenen Konzentrationen
- 500 µg ≙ 0,5 ml einer 1 mg MIF/1 ml Lösung
- 5 mg ≙ 0,2 ml einer 25 mg MIF/1 ml Lösung
- 25 mg ≙ 1,0 ml einer 25 mg MIF/1 ml Lösung

in jeweils 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 60 Minuten infundiert, alternierend mit 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung als Leerwert.

2.2.2. Pravidel®

Der Prolaktinhemmer Pravidel® der Firma Sandoz AG, Nürnberg, W. Germany, wurde den Patientinnen in Tablettenform verabreicht. Sie begannen mit der Einnahme von 2x1/2 Tbl/d Pravidel®, die stets während den Mahlzeiten genommen werden mußten, einen Tag nach der MIF-Infusion.

1 Tablette Pravidel® enthält 2,87 mg Bromocryptin-mesilat, was 2,5 mg Bromocryptin entspricht.

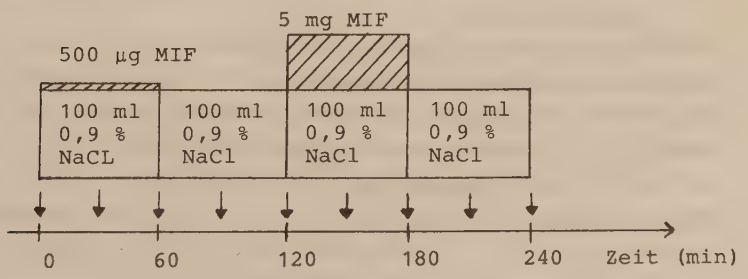
2.3. MIF-Infusion

Für die Kurzinfusion von MIF wurden die Patientinnen ambulant einbestellt. Während der Infusion lagen sie in einem Bett, das in einem von der übrigen Station separaten Raum stand. Zunächst wurde eine Braunüle in jede Armbeugenvene gelegt, über die die Infusion lief bzw. das Blut für die Analysen abgenommen wurde.

Vor Beginn der Infusion wurde Blut zur Bestimmung von kleinem Blutbild (Hb, Hk, Leukozyten), SMA 12 (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin gesamt, Serum Eiweiß, Albumin, Cholesterin, Triglyceride), Enzyme (SGOT, SGPT, LDH, HBDH, LAP, alkalische Phosphatase) und Elektrolyte (Kalium, Natrium, Calzium, Chlor, Phosphor und Eisen) und unmittelbar vor Infusionsbeginn 10 ml Blut zur Basiswertbestimmung von PRL, LH, FSH und E_2 abgenommen, sowie eine Urinprobe zur Urinstatusbestimmung. Außerdem wurde die Körpertemperatur oral gemessen. Durchschnittlich 30 Minuten später wurde mit der Infusion begonnen.

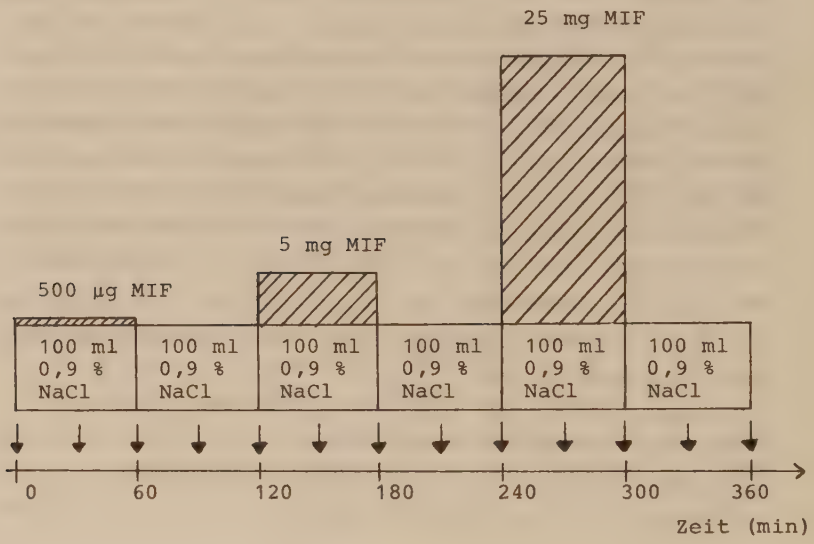
Die erste Patientinnengruppe (Pat. I-III) erhielt eine 4-stündige Infusion von:

1. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung + 500 µg MIF
2. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung
3. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung + 5 mg MIF
4. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung



Die zweite Gruppe von 3 Patientinnen (Pat. IV-VI) erhielt eine 6-stündige Infusion von:

1. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung + 500 µg MIF
2. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung
3. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung + 5 mg MIF
4. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung
5. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung + 25 mg MIF
6. Stunde: 100 ml 0,9 % NaCl-Lösung



Während der Infusion wurde halbstündlich 10 ml Blut zur Bestimmung von PRL, LH, FSH und E_2 mit einer Einmalspritze abgenommen und in mit EDTA beschichtete Plastikröhrchen gegeben (↓). In Abständen von 15 Minuten wurde der Blutdruck mit einem Blutdruckschreiber und der Puls gemessen. Nach dem Infusionsende wurde nochmals Blut zur Bestimmung von Leukozyten, SMA 12, Enzyme und Elektrolyte abgenommen und die Körpertemperatur oral gemessen.

Die Patientinnen wurden dann wieder nach Hause entlassen. Am folgenden Tag begannen sie mit der Einnahme von 2x1/2 Tablette Pravidel®/d.

2.4. Laborchemische Methoden

Das kleine Blutbild und der Urinstatus wurden im Labor der Frauenklinik Tübingen; SMA 12, Enzyme und Elektrolyte im Zentrallabor der Medizinischen Klinik Tübingen in üblicher Weise bestimmt (siehe Bücher der Hämatologie und klinischer Chemie).

Die 9 bzw. 13 Blutproben, die vor und während der Infusion abgenommen wurden, wurden direkt nach Abschluß der Infusion zentrifugiert (bei 3000 Umdrehungen/Minute für 10 Minuten). Von dem Serum wurden dann

- 100 µl zur PRL-Bestimmung
- 200 µl zur LH-Bestimmung
- 200 µl zur FSH-Bestimmung
- 500 µl zur E_2-Bestimmung

jeweils doppelt abpipettiert. Die Serumproben wurden zunächst auf -20° C eingefroren und nach Abschluß der Infusionsreihe zusammen radioimmunologisch bestimmt.

1. PRL-Bestimmung mit: HPRL-RIA Kit von Serono
   (Normalwert bei ♀: 5-25 ng/ml)
2. LH-Bestimmung mit: Anti LH von Serono
   HSG Tracer (J 125) von Serono
   Anti Kanin von Wellcome
   (Normalwert*: 30-60 ng LER 907/ml)
3. FSH-Bestimmung mit: Anti FSH von Serono
   FSH Tracer von Serono
   Anti Kanin von Wellcome
   (Normalwert*: -1000 ng LER 907/ml)

* = in der Follikelphase

4. E_2-Bestimmung mit: NET 317 Estradiol (2,4,6,7 ^3H (N))
0,25 mCi von New England Nuclear
Boston, U.S.A.
hauseigenes Antiserum gegen
E_2-6 oxo: BSA

2.5. Statistische Auswertung

Zur Berechnung der Valenz und der Standardabweichung der Analysenwerte wurde folgende Gleichung benutzt:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{k} F_i \quad (X_i - \bar{X}_i) \qquad (6)$$

S^2 = Varianz
X_i = i-ter Meßwert in der Häufigkeitsverteilung
F_i = Häufigkeit des i-ten Meßwertes
$\bar{X}$ = arithmetisches Mittel aller Meßwerte
n = Anzahl aller Meßwerte

$S = S^2$ = Standardabweichung

3. ERGEBNISSE DER MIF-INFUSION

3.1. Wirkung auf das reproduktive System

3.1.1. PRL (ng/ml)

Tabelle 1: Änderungen des Prolaktinspiegels der Patientinnen während der MIF-Infusion

	Patientinnen						
Probe	I	II	III	IV	V	VI	Infusion
1	42	140	51	99	122	148	- - -
2	49	132	51	102	110	143	500 µg MIF in 100 ml 0,9 % NaCl
3	48	127	43	92	113	120	
4	46	136	44	81	94	122	100 ml 0,9 % NaCl
5	44	150	44	89	99	132	
6	46	145	53	75	104	146	5 mg MIF in 100 ml 0,9 % NaCl
7	47	129	50	88	103	168	
8	44	121	48	91	121	154	100 ml 0,9 % NaCl
9	50	133	50	81	98	133	
10	--	---	--	79	110	129	25 mg MIF in 100 ml 0,9 % NaCl
11	--	---	--	85	114	135	
12	--	---	--	81	98	---	100 ml 0,9 % NaCl
13	--	---	--	81	105	---	

Die Ausgangswerte der Patientinnen streuten sich sehr weit auseinander, zwischen 42 ng und 146 ng.

Je höher der Ausgangswert war, um so größer waren die Schwankungen zwischen den Prolaktinwerten während der Infusion, siehe Abbildung 1.

Tabelle 2: Statistische Auswertung der Werte von Tabelle 1

Probe	Σ	$\bar{x}$	s^2	s	n
1	602	100	2031	45	6
2	587	98	1590	40	6
3	543	91	1355	37	6
4	523	87	1312	36	6
5	558	93	1925	44	6
6	569	95	1949	44	6
7	585	98	1854	43	6
8	579	97	1923	44	6
9	545	91	1408	38	6
10	318	106	637	25	3
11	334	111	630	25	3
12	179	90	145	12	2
13	186	93	288	17	2

Durchschnittlich wurde das Prolaktin um 11 ng/ml gesenkt, hauptsächlich in der 1. und 2. Infusionsstunde, d.h. unter und nach der 500 µg MIF-Infusion. Der Spiegel stieg dann wieder an und änderte sich nicht mehr unter den höheren MIF-Dosen.

Abbildung 1: Darstellung der Einzelverläufe des PRL-Spiegels

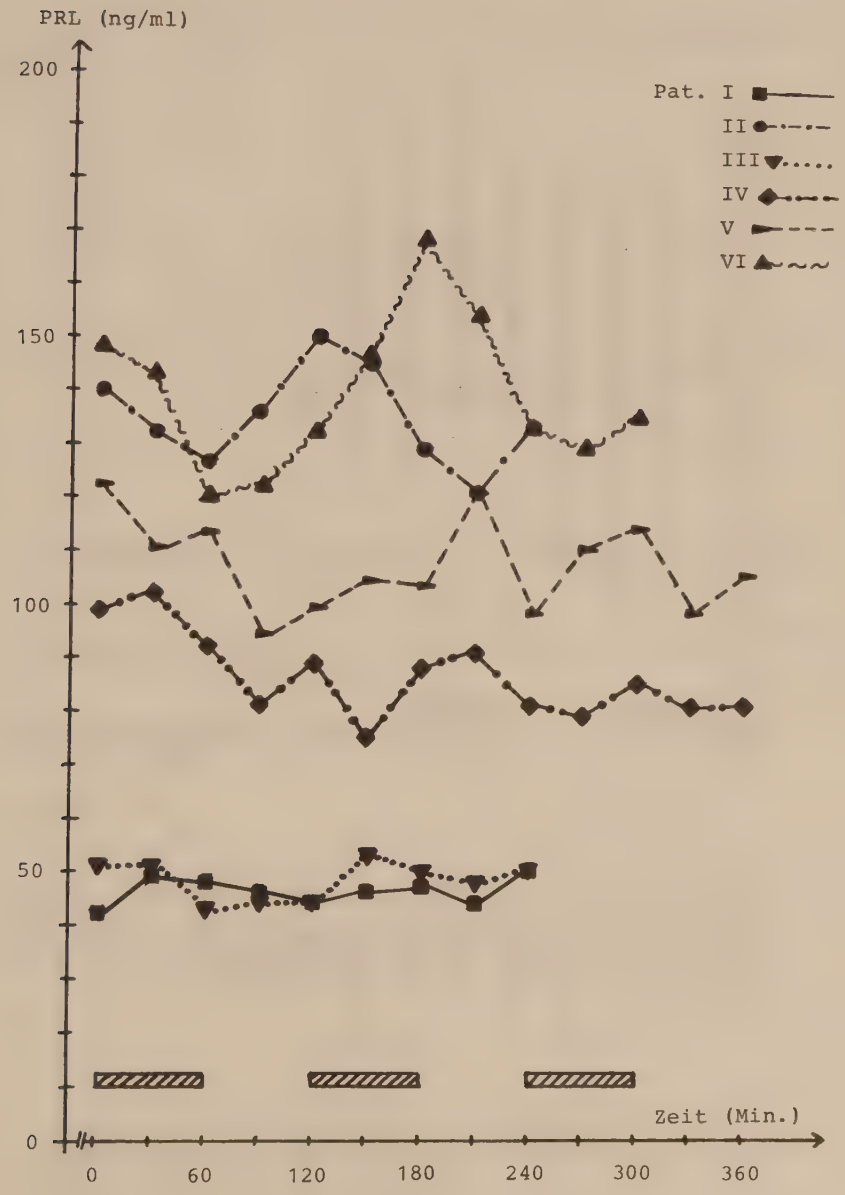
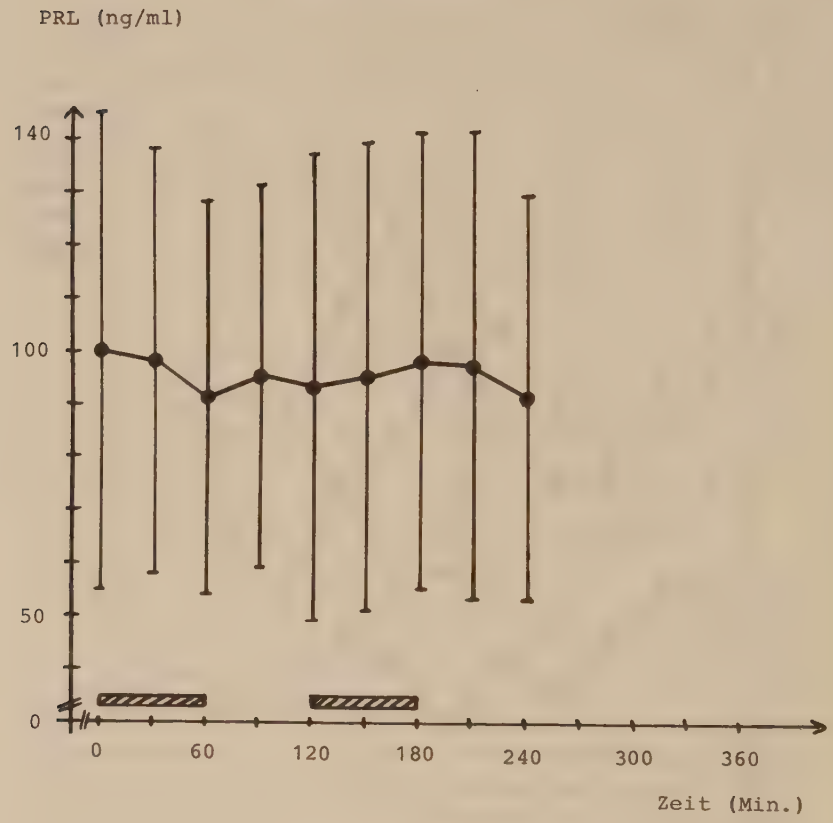


Abbildung 2: Mittlerer PRL-Spiegel (Pat. I-VI) bei 4-stündiger Infusion



Da bei einer Patientin die 6-stündige Infusion am Ende der 5. Stunde vorzeitig abgebrochen werden mußte, werden die mittleren PRL-Spiegel bei 5- und 6-stündiger Infusion dargestellt.

Abbildung 3: Mittlerer PRL-Spiegel (Pat. IV-VI) bei 5-stündiger Infusion

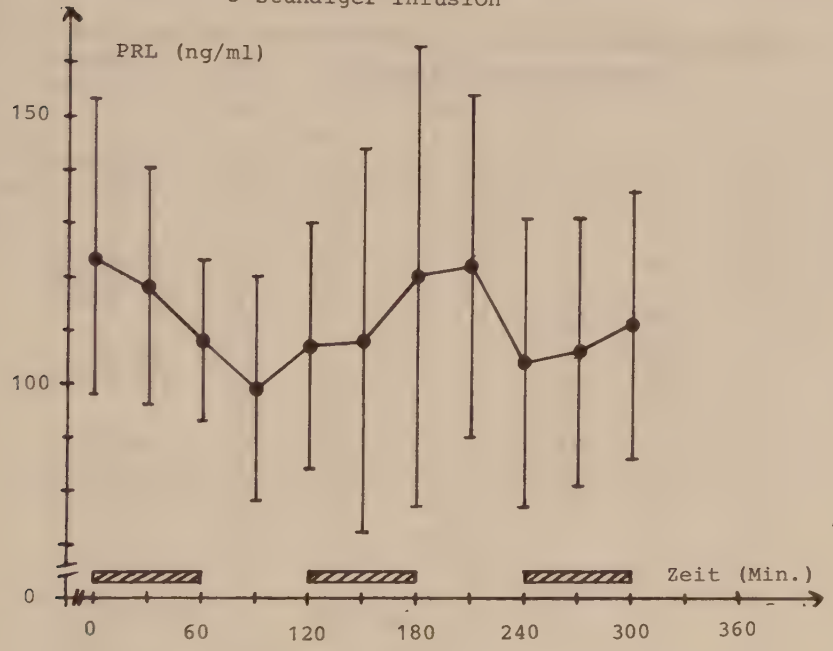
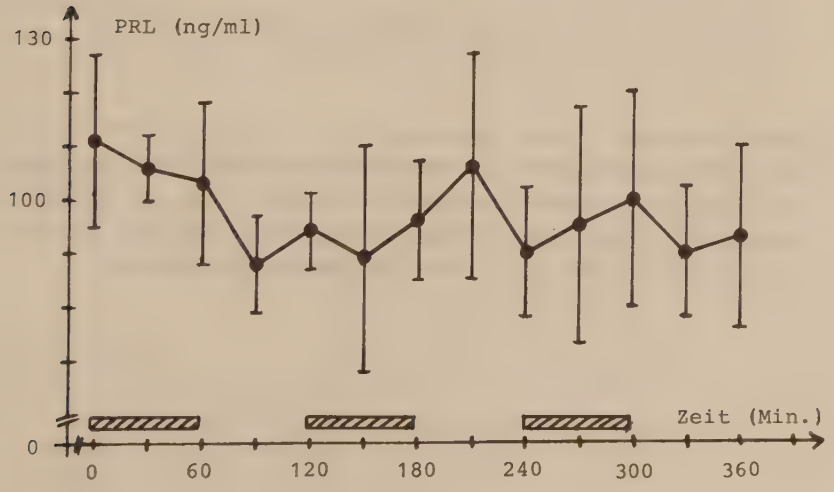


Abbildung 4: Mittlerer PRL-Spiegel (Pat. IV + V) bei 6-stündiger Infusion



3.1.2. LH (ng LER 907/ml)

Tabelle 3: Änderungen des LH-Spiegels der Patientinnen während der MIF-Infusion

	Patientinnen						
Probe	I	II	III	IV	V	VI	Infusion
1	28	57	50	34	27	68	- - -
2	35	35	39	28	25	53	500 µg MIF in 100 ml
3	30	29	41	27	27	52	0,9 % NaCl
4	30	29	33	20	26	49	100 ml
5	29	24	37	26	23	48	0,9 % NaCl
6	37	24	34	18	22	45	5 mg MIF in 100 ml
7	39	25	30	16	24	59	0,9 % NaCl
8	36	24	28	23	24	51	100 ml
9	33	22	28	16	18	55	0,9 % NaCl
10	--	--	--	20	21	42	25 mg MIF in 100 ml
11	--	--	--	15	20	46	0,9 % NaCl
12	--	--	--	16	20	--	100 ml
13	--	--	--	21	16	--	0,9 % NaCl

Die LH-Spiegel, deren Ausgangswerte zwischen 27 und 40 ng LER 907/ml schwankten, wurden kontinuierlich über den ganzen Infusionsablauf um durchschnittlich 17 ng LER 907/ml gesenkt. In den ersten beiden Infusionsstunden war der Abfall etwas stärker als unter den höheren MIF-Dosen.

Tabelle 4: Statistische Auswertung der Werte von Tabelle 3

Probe	$\sum$	$\bar{X}$	s^2	s	n
1	264	44	285	17	6
2	215	36	97	10	6
3	206	34	102	10	6
4	187	31	97	10	6
5	187	31	97	10	6
6	180	30	107	10	6
7	193	32	142	12	6
8	186	31	120	11	6
9	172	29	217	15	6
10	83	28	155	12	3
11	81	27	277	17	3
12	36	18	8	3	2
13	37	19	13	3	2

Abbildung 5: Darstellung der Einzelverläufe des LH-Spiegels

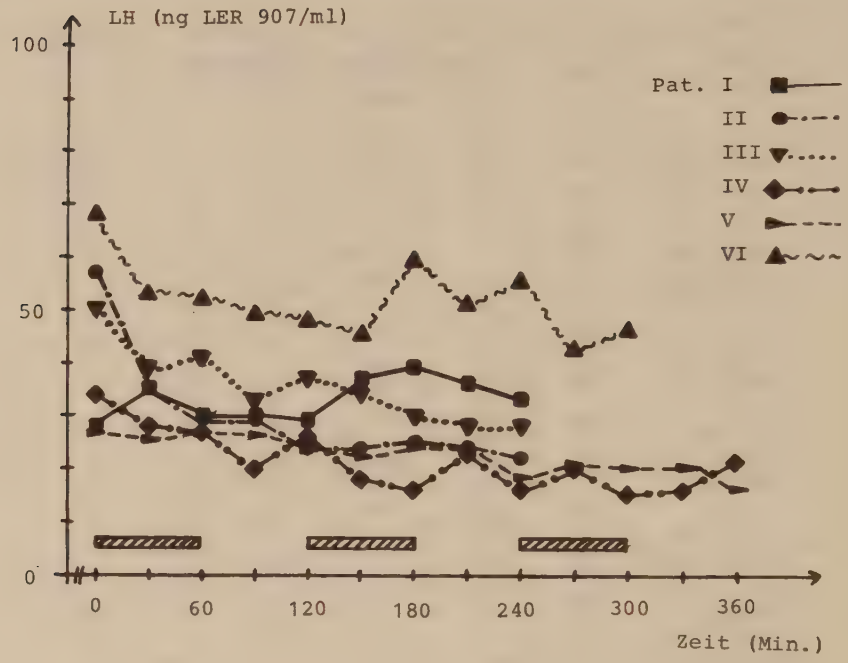


Abbildung 6: Mittlerer LH-Spiegel (Pat. I-VI) bei 4-stündiger Infusion

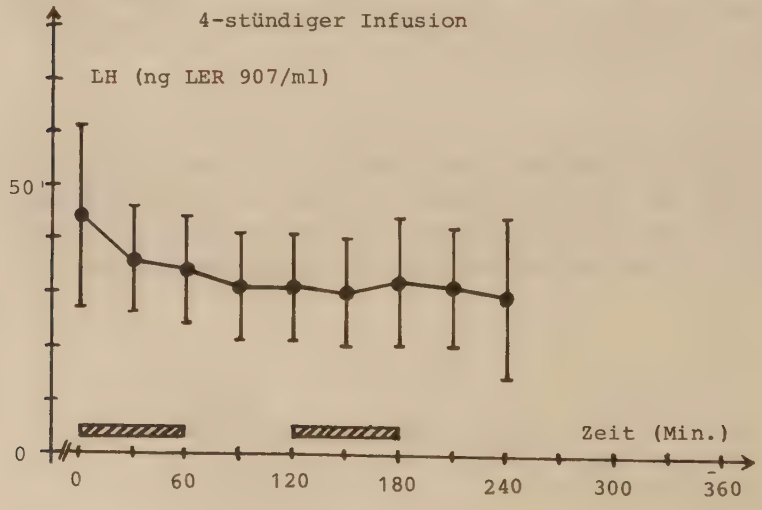


Abbildung 7: Mittlerer LH-Spiegel (Pat. IV-VI) bei 5-stündiger Infusion

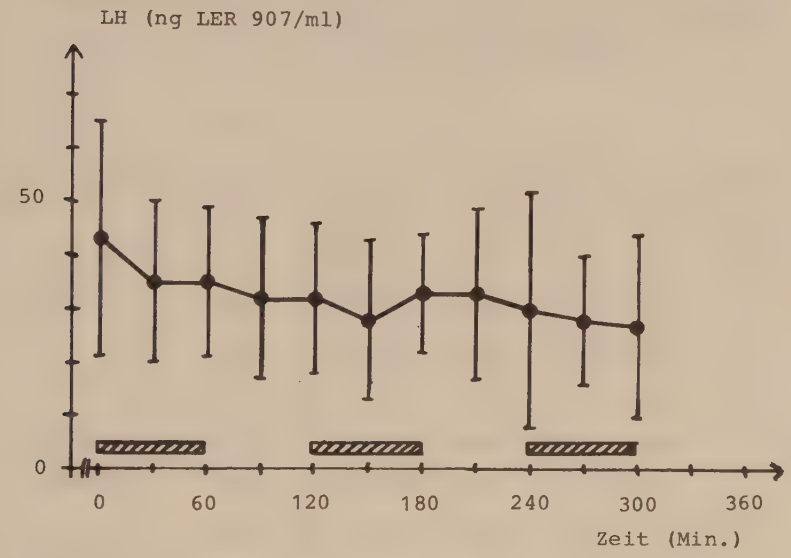
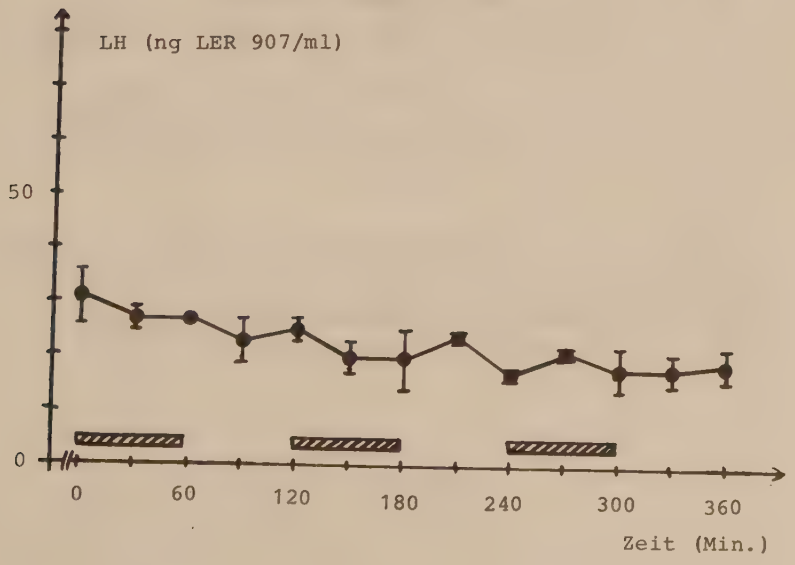


Abbildung 8: Mittlerer LH-Spiegel (Pat. IV + V) bei 6-stündiger Infusion



3.1.3. FSH (ng LER 907/ml)

Tabelle 5: Änderungen des FSH-Spiegels der Patientinnen während der MIF-Infusion

	Patientinnen						
Probe	I	II	III	IV	V	VI	Infusion
1	269	261	238	222	196	329	- - -
2	281	227	230	246	181	316	500 µg MIF in 100 ml
3	260	215	227	244	189	299	0,9 % NaCl
4	294	230	227	215	199	298	100 ml
5	271	217	215	197	186	310	0,9 % NaCl
6	293	192	212	198	174	281	5 mg MIF in 100 ml
7	280	193	200	187	179	262	0,9 % NaCl
8	285	197	199	188	170	267	100 ml
9	298	195	212	212	169	279	0,9 % NaCl
10	---	---	---	198	147	267	25 mg MIF in 100 ml
11	---	---	---	195	176	269	0,9 % NaCl
12	---	---	---	206	147	---	100 ml
13	---	---	---	202	167	---	0,9 % NaCl

Die FSH-Spiegel, deren Ausgangswerte zwischen 196 und 329 ng LER 907/ml schwankten, wurden durchschnittlich um 35 ng LER 907/ml über den gesamten Infusionsablauf gesenkt, am deutlichsten während der Infusion von 5 mg MIF.

Tabelle 6: Statistische Auswertung der Werte von Tabelle 5

Probe	$\sum$	$\bar{x}$	s^2	s	n
1	1515	253	1066	33	6
2	1481	247	1433	38	6
3	1434	239	1457	38	6
4	1463	244	1753	42	6
5	1396	233	2292	47	6
6	1350	225	2230	50	6
7	1301	217	1841	43	6
8	1306	218	2179	47	6
9	1365	228	2517	50	6
10	612	204	3627	60	3
11	640	213	2415	49	3
12	353	177	1741	42	2
13	369	185	613	25	2

Abbildung 9: Darstellung der Einzelverläufe des FSH-Spiegels

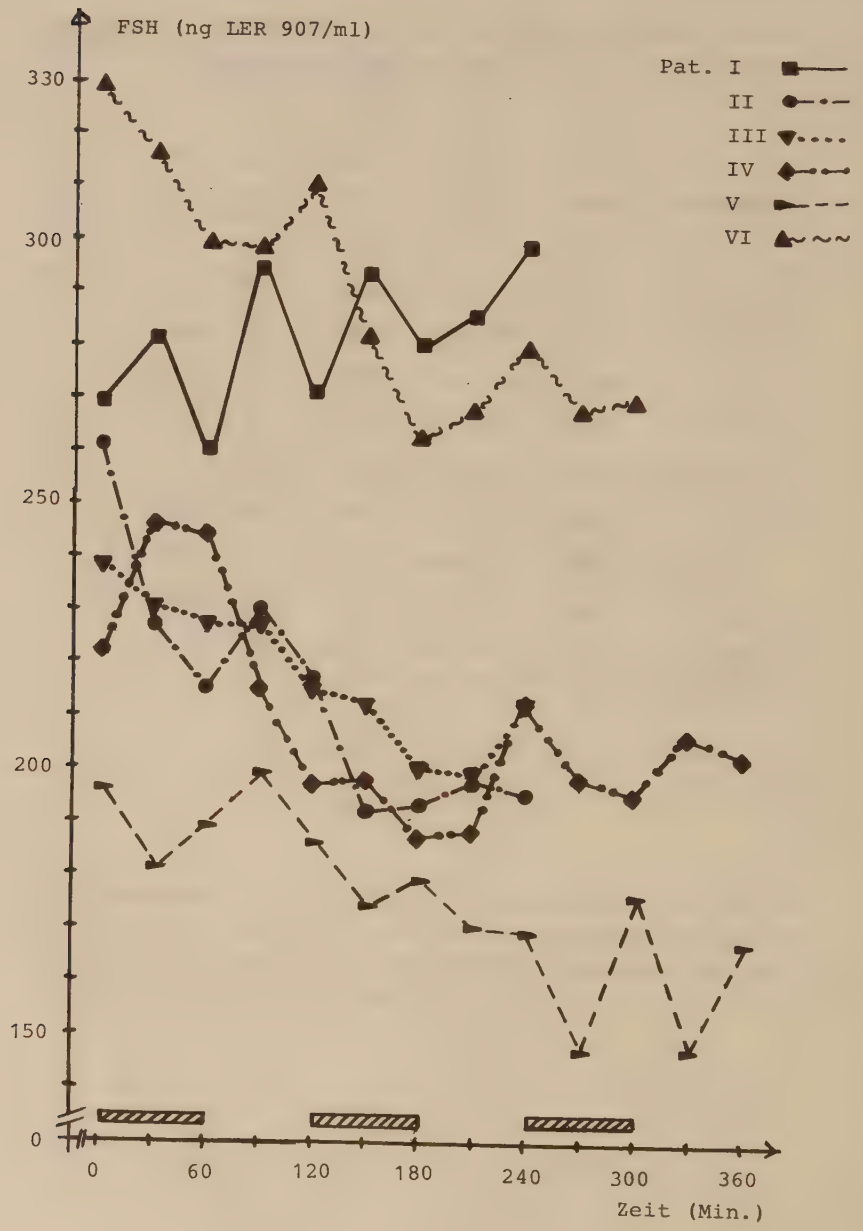


Abbildung 10: Mittlerer FSH-Spiegel (Pat. I-VI) bei 4-stündiger Infusion

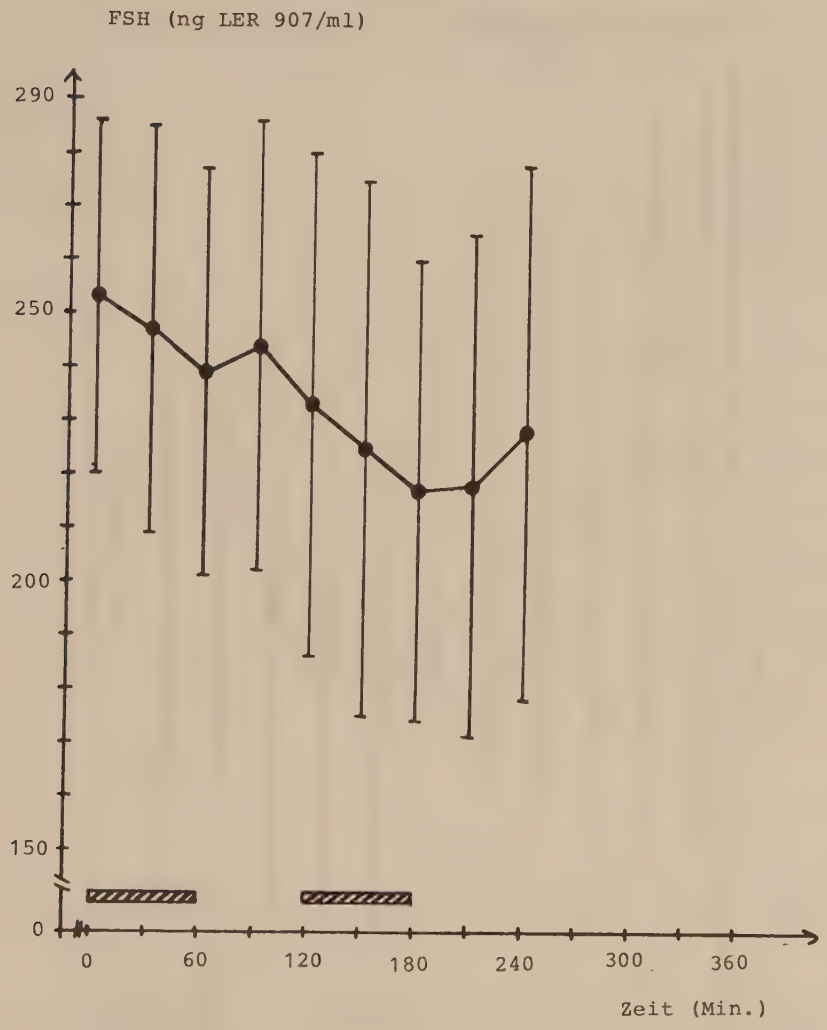


Abbildung 11: Mittlerer FSH-Spiegel (Pat. IV-VI) bei 5-stündiger Infusion

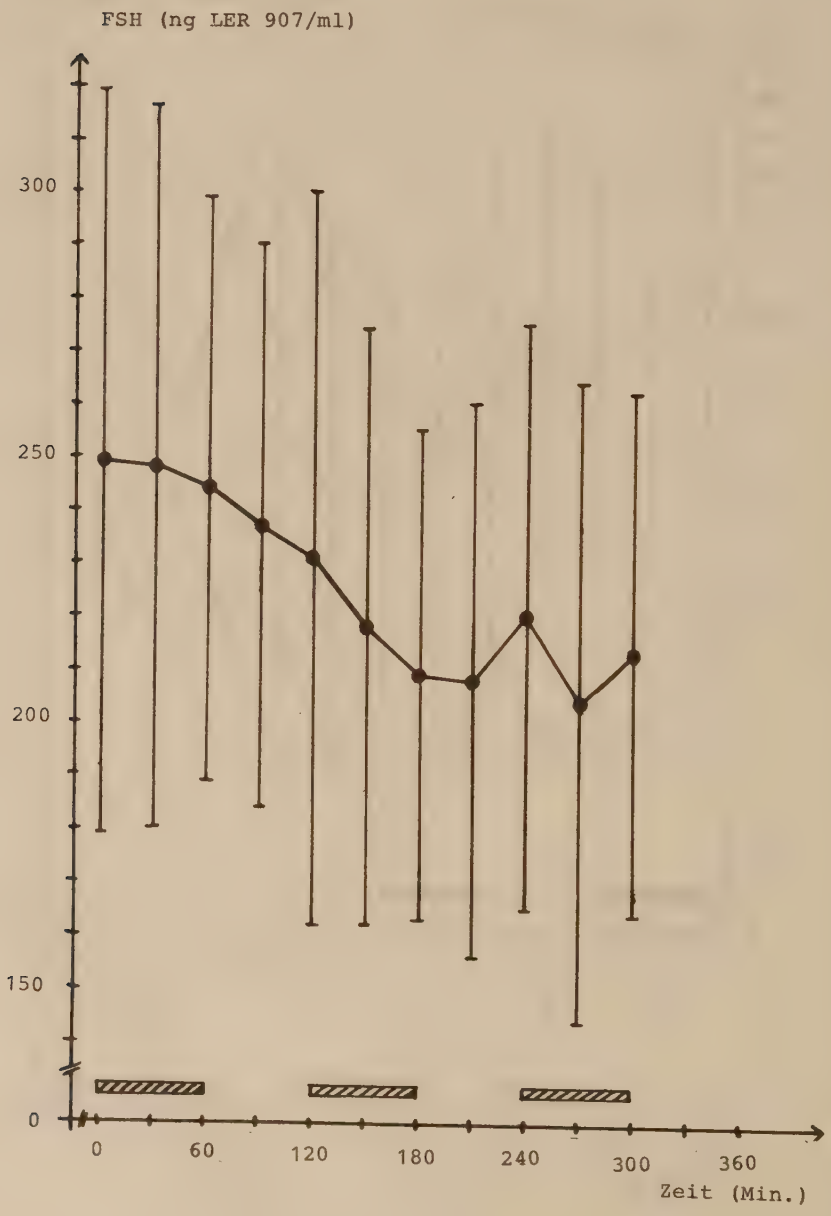
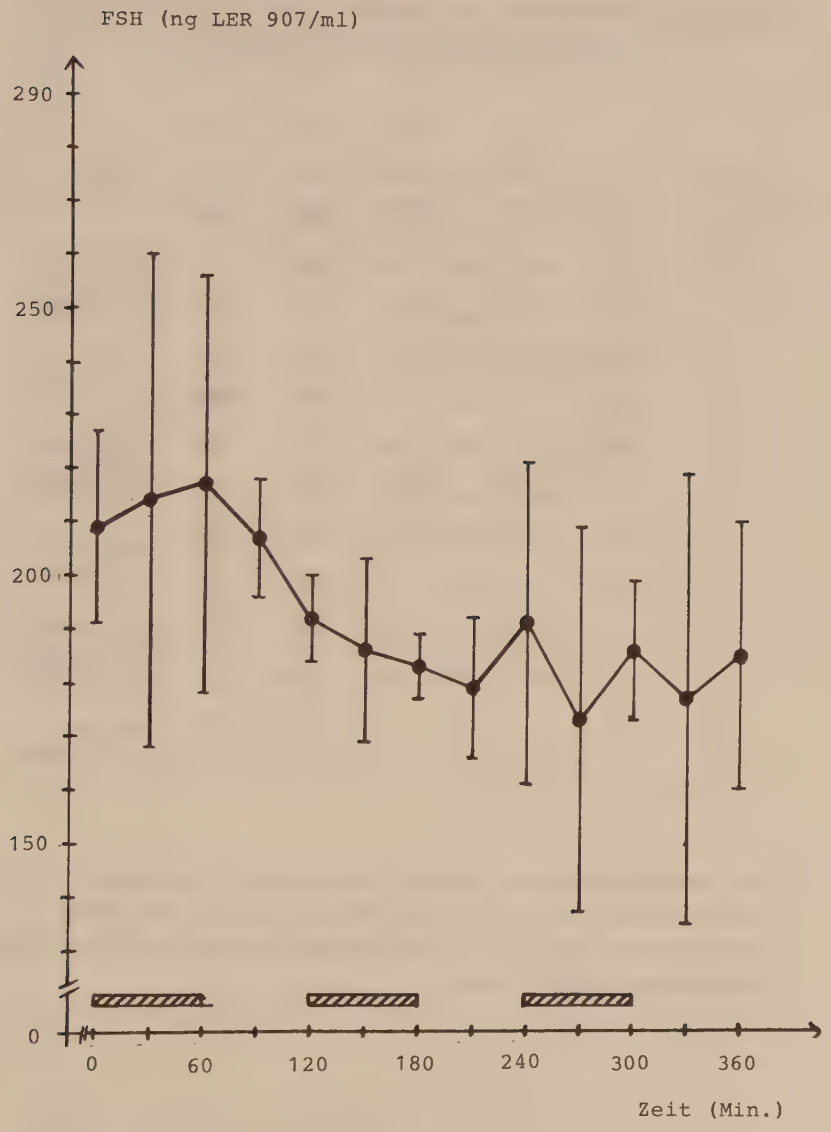


Abbildung 12: Mittlerer FSH-Spiegel (Pat. IV + V) bei 6-stündiger Infusion



3.1.4. E_2 (pg/ml)

Tabelle 7: Änderungen des Östradiolsspiegels der Patientinnen während der MIF-Infusion

Probe	I	II	III	IV	V	VI	Infusion
1	28	43	33	11	35	54	- - -
2	45	31	38	11	33	51	500 µg MIF in 100 ml
3	26	37	36	12	35	61	0,9 % NaCl
4	35	28	36	22	34	61	100 ml
5	26	34	48	21	31	59	0,9 % NaCl
6	30	46	36	20	31	58	5 mg MIF in 100 ml
7	33	28	41	17	35	59	0,9 % NaCl
8	28	24	33	25	35	63	100 ml
9	28	33	34	16	54	59	0,9 % NaCl
10	--	--	--	17	26	59	25 mg MIF in 100 ml
11	--	--	--	24	26	60	0,9 % NaCl
12	--	--	--	23	22	--	100 ml
13	--	--	--	17	25	--	0,9 % NaCl

Die Östradiolspiegel, deren Ausgangswerte zwischen 11 und 54 pg/ml schwankten, stiegen kontinuierlich um durchschnittlich 7 pg/ml an, ohne große Unterschiede unter den verschiedenen MIF-Dosen.

Tabelle 8: Statistische Auswertung der Werte von Tabelle 7

Probe	$\sum$	$\bar{x}$	s^2	s	n
1	204	34	210	14	6
2	209	35	192	14	6
3	207	35	258	16	6
4	216	36	178	13	6
5	219	37	205	14	6
6	221	37	179	13	6
7	213	36	198	14	6
8	208	35	212	15	6
9	224	37	264	16	6
10	102	34	489	22	3
11	110	37	410	20	3
12	45	23	1	1	2
13	42	21	32	6	2

Abbildung 13: Darstellung der Einzelverläufe des E_2-Spiegels

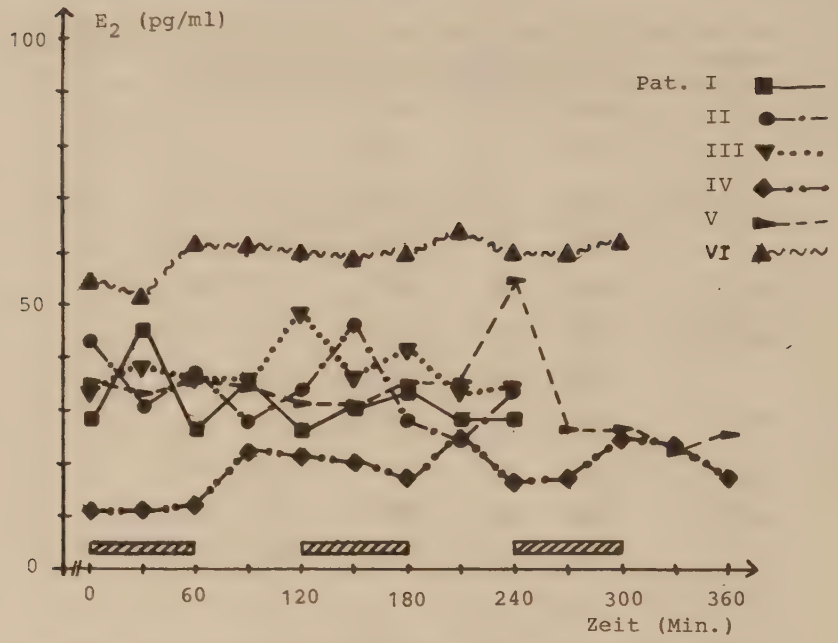


Abbildung 14: Mittlerer E_2-Spiegel (Pat. I-VI) bei 4-stündiger Infusion

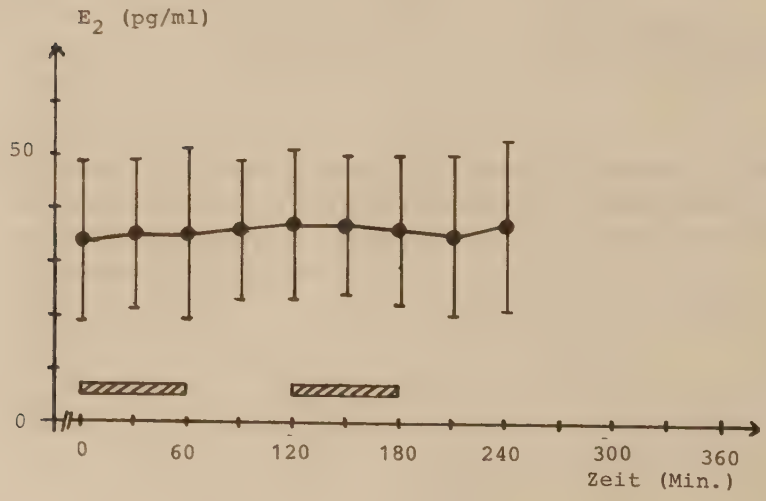


Abbildung 15: Mittlerer E_2-Spiegel (Pat. IV-VI) bei 5-stündiger Infusion

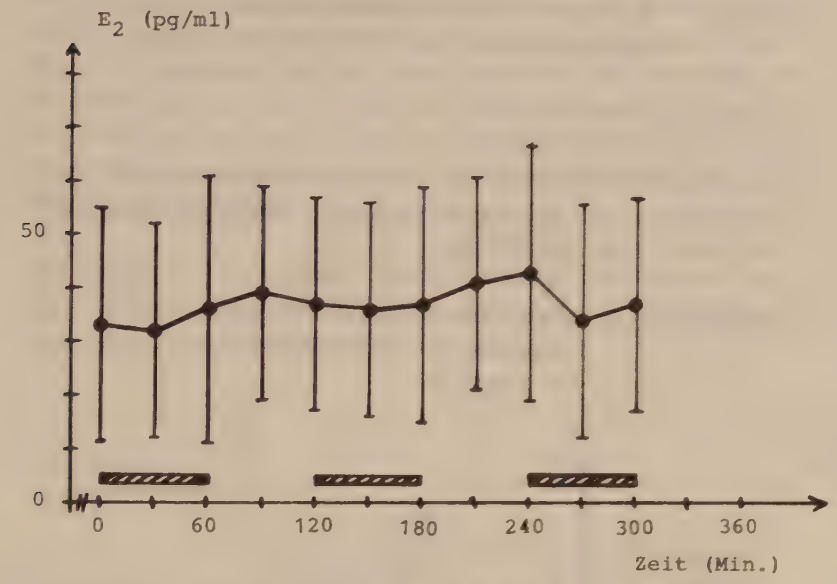
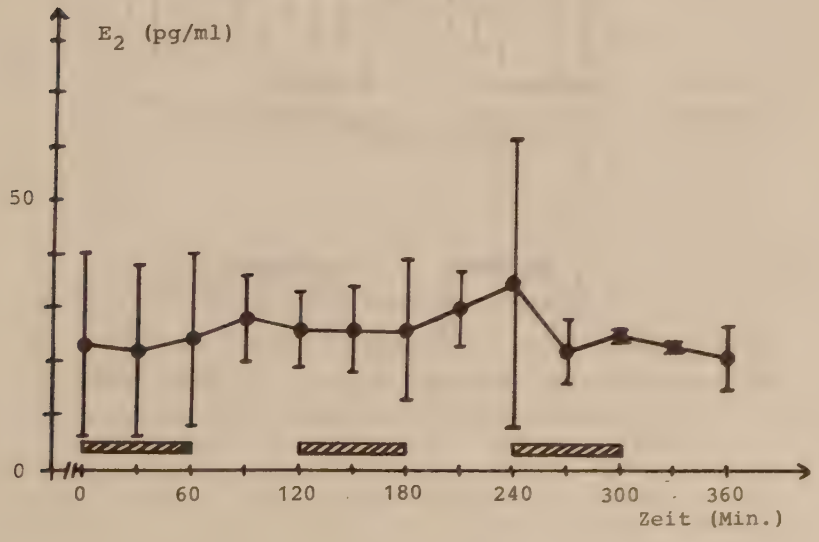


Abbildung 16: Mittlerer E_2-Spiegel (Pat. IV + V) bei 6-stündiger Infusion



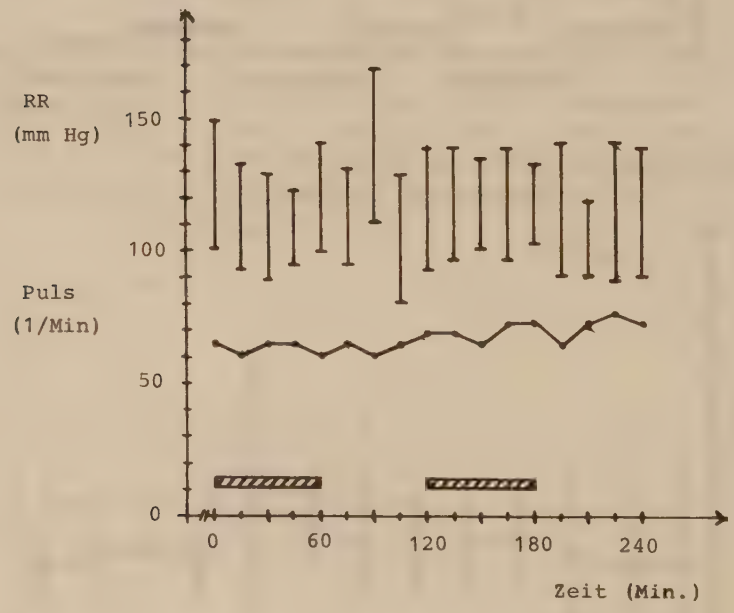
3.2. Wirkungen auf allgemeine Körperfunktionen

3.2.1. Blutdruck- und Pulsverhalten und Infusionsverträglichkeit bei den Patientinnen

3.2.1.1. Patientin I

Die Patientin vertrug die 4-stündige Infusion gut. Der Blutdruck blieb annähernd konstant. Gegen Infusionsende stieg der Puls leicht an.

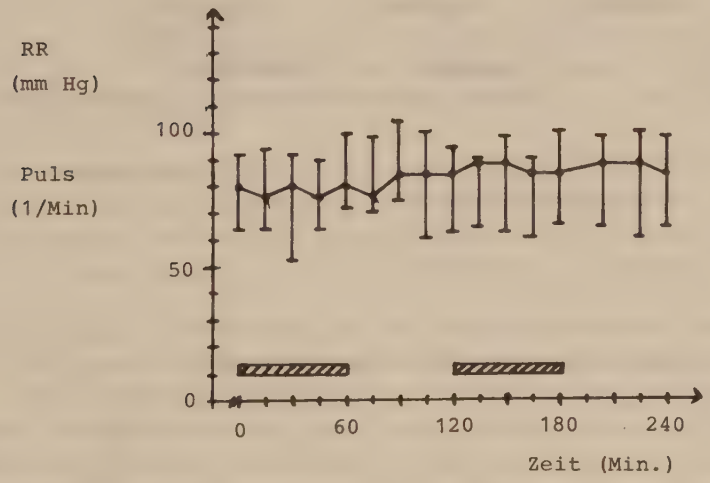
Abbildung 17: Graphische Darstellung von Blutdruck- und Pulsverhalten der Patientin I während der MIF-Infusion



3.2.1.2. Patientin II

Die Patientin, bei der eine konstitutionelle Hypotonie bestand, sackte vor der Infusion beim Legen der Braunülen mit dem Blutdruck ab, der sich nach Gabe von 2x10 Tropfen Effortil® wieder stabilisierte. Während der Infusion, die gut vertragen wurde, blieben die Blutdruckwerte niedrig, aber konstant. Es kam zu einem leichten Pulsanstieg ab der Hälfte der Infusion.

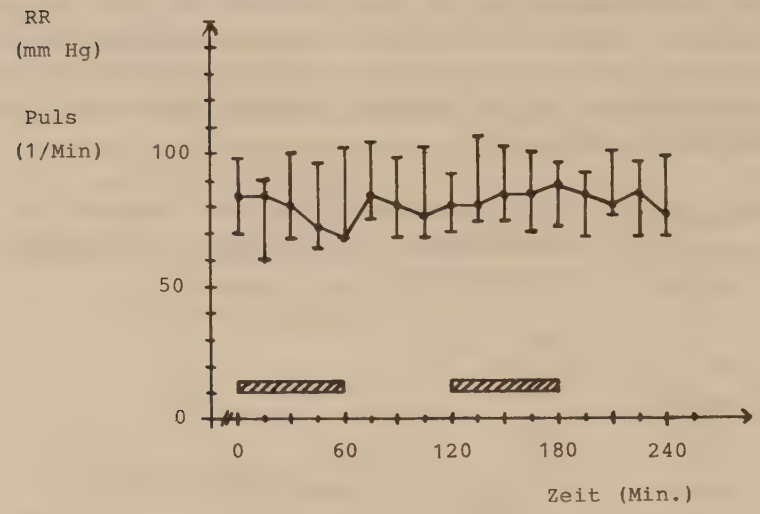
Abbildung 18: Graphische Darstellung von Blutdruck- und Pulsverhalten der Patientin II während der MIF-Infusion



3.2.1.3. Patientin III

Die 4-stündige Infusion wurde gut vertragen. Die Patientin hat einen konstitutionellen Hypotonus. Der Blutdruck und der Puls blieben während der Infusion konstant.

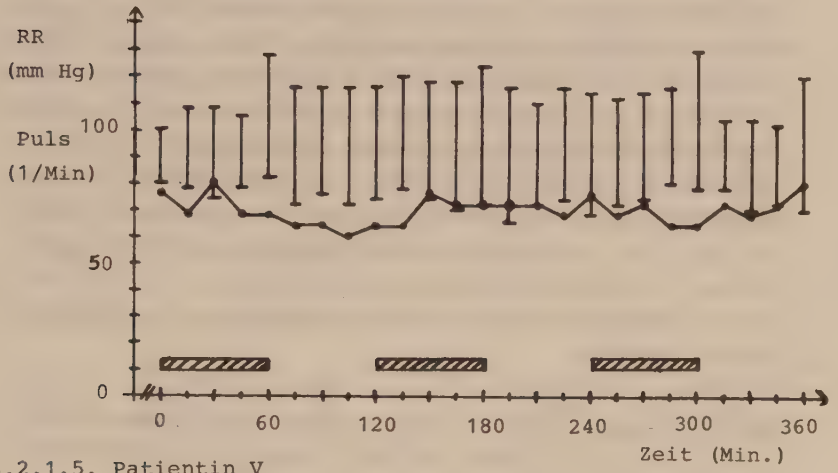
Abbildung 19: Graphische Darstellung von Blutdruck- und Pulsverhalten der Patientin III während der MIF-Infusion



3.2.1.4. Patientin IV

Die Infusion wurde zunächst gut vertragen. Während der 5. Infustionsstunde (25 mg MIF in 100 ml 0,9 % NaCl) bekam die Patientin plötzlich ein rotes und heißes Gesicht, gefolgt von einem Flimmern vor den Augen, einem Druckgefühl im Kopf und Hitzewallungen, die bis zum Infusionsende anhielten. Auf die anschließende Gabe von 2x10 Tropfen Effortil® kam es zu einer schnellen Besserung.
Der Blutdruck und der Puls verhielten sich konstant.

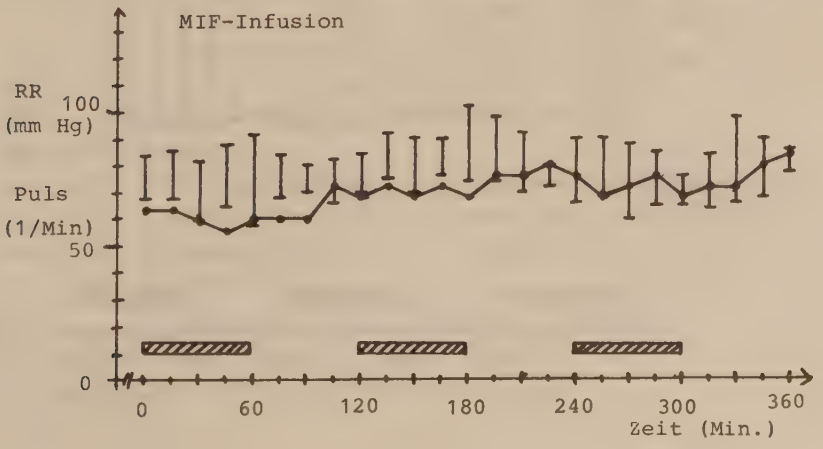
Abbildung 20: Graphische Darstellung von Blutdruck- und Pulsverhalten der Patientin IV während der MIF-Infusion



3.2.1.5. Patientin V

Die 6-stündige Infusion wurde gut vertragen. Es bestand bei der Patientin eine konstitutionelle Hypotonie mit einer kleinen Blutdruckamplitude. Während der Infusion kam es zu einem leichten und kontinuierlichen Pulsanstieg.

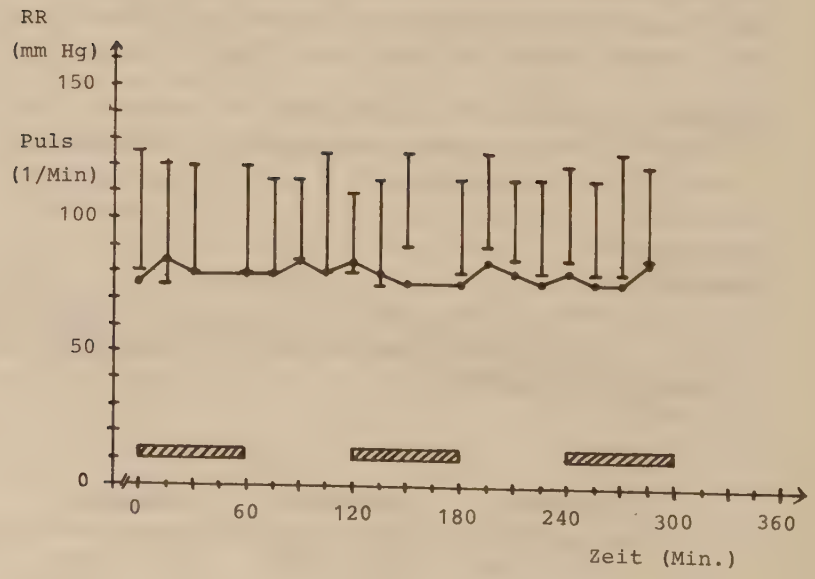
Abbildung 21: Graphische Darstellung von Blutdruck- und Pulsverhalten der Patientin V während der MIF-Infusion



3.2.1.6. Patientin VI

Die Infusion wurde zunächst gut vertragen. Ab der Hälfte der 5. Infusionsstunde (25 mg MIF in 100 ml 0,9 % NaCl) klagte die Patientin über Müdigkeit, Ruhelosigkeit, Kopfschmerzen und Mißempfindungen in den Armen und im Gesicht. Am Ende der 5. Infusionsstunde trat ein klassischer Tetanieanfall mit Karpopedalspasmus und Spitzmund auf. Eine Hyperventilation bestand nicht. Daraufhin wurde die Infusion vorzeitig abgebrochen. Der Anfall konnte mit 10 mg Valium® i.v. und 20 ml 10 % Calzium gluconat i.v. kupiert werden. Nach der Bestimmung des Blutzuckers, der bei 92 mg/100 ml (um 16 Uhr) lag, wurde der Patientin noch Traubenzucker gegeben.

Abbildung 22: Graphische Darstellung von Blutdruck- und Pulsverhalten der Patientin VI während der MIF-Infusion



3.2.2. Verhalten von Temperatur, Leukozyten, Enzyme, Elektrolyte und SMA 12

Die in dem Labor der Frauenklinik und im Zentrallabor der Medizinischen Klinik Tübingen bestimmten Blutwerte - Leukozyten, Enzyme, Elektrolyte und SMA 12 - werden nur tabellarisch dargestellt, die Werte vor und nach der Infusion vergleichend nebeneinander. Zusätzlich werden die vor der Infusion bestimmten Werte - Hämoglobin, Hämatokrit und Urinstatus - erwähnt. Unter den Tabellen werden die jeweiligen Normalwerte des hiesigen Labors angegeben.

Tabelle 9: Kleines Blutbild, Urinstatus, Temperatur (oral)

Patientinnen	Infusionsdauer (Std.)	Infusions-vol. (ml)	Hb (g/100 ml)	Hk (%)	Leukozyten (1/ml) vor	Leukozyten (1/ml) nach	Temperatur (°C) vor	Temperatur (°C) nach
I	4	400	14	--	6700	7600	36,8	37,2
II	4	400	12,5	41	4500	7700	36,5	37,5
III	4	400	13,2	39	5000	13500	37,2	37,1
VI	6	600	11	33	4600	7000	37,3	37,2
V	6	600	12,9	40	5700	7200	36,4	36,9
VI	5	500	15,1	45	4500	4250	37,3	37,2
$\bar{X}$	-	---	13,1	40	5167	7875	36,8	37,2
S	-	---	----	--	±880	±3022	±0,3	±0,2

Pat. I: Plattenepithelien ++, Bakterien ++
Pat. II: unauffällig
Pat. III: Plattenepithelien ++, Bakterien +, Leukozyten 8-12
Pat. IV: Plattenepithelien +++, Bakterien +, Leukozyten ↗
Pat. V: Plattenepithelien ++, Bakterien +
Pat. VI: unauffällig

Durch die MIF-Infusion kam es zu einem durchschnittlichen Anstieg der Leukozyten um 3000/ml. Bei einer Patientin kam es sogar zu einer Leukozytose. Die Körpertemperatur stieg nur gering an.

Normalwerte: Hämoglobin = Hb 12 - 16 g/100 ml
Hämatokrit = Hk 40 - 50 %
Leukozyten 3800 - 8000 / ml
Urinstatus: Eiweiß Ø
Zucker Ø
Erythrozyten 0 - 1
Leukozyten 1 - 4
Plattenepithelien - 15
Bakterien Ø
spez. Gewicht 1001 - 1035 mg/ml

Die pathologisch veränderten Werte sind unterstrichen.

Tabelle 10: Enzyme (IE/1)

Pat.	Infusionsvol.	SGOT		SGPT		LDH		HBDH		LAP		alk.Phospht.	
		v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n
I	400	9	10	16	17	132	116	68	60	16	14	82	86
II	400	8	8	10	7	139	129	83	66	15	15	103	83
III	400	11	9	17	19	151	110	74	51	18	17	107	99
IV	600	11	13	15	13	207	212	124	125	30	25	147	132
V	600	8	6	9	8	247	162	136	93	20	20	109	99
VI	500	8	10	8	7	139	156	84	92	21	20	93	103
$\bar{X}$	---	9	9	13	12	169	148	95	81	20	19	107	100
S	---	±1	±2,4	±4	±5,3	±47	±38	±28	±27	±5	±4	±22	±17

Die Enzymwerte veränderten sich nicht wesentlich.

Normalwerte:

Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase = SGOT	2 - 20 IE/l
Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase = SGPT	2 - 17 IE/l
Laktat-Dehydrogenase = LDH	70 - 240 IE/l
β-Hydroxyburyvat-Dehydrogenase = HBDH	60 - 140 IE/l
Leucin-Aminopeptidase = LAP	8 - 22 IE/l
alkalische Phosphatase	50 - 190 U/l

Tabelle 11: Elektrolyte (mval/l) und Eisen (UG/dl)

Pat.	Infusionsvol.	Kalium		Natrium		Calzium		Chlor	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
I	400	3,7	3,8	146	143	4,7	4,3	110	108
II	400	4,4	4,0	146	143	4,7	4,5	108	110
III	400	4,5	3,9	143	144	4,7	4,4	106	109
IV	600	3,6	3,8	143	144	4,7	4,2	114	107
V	600	3,9	3,9	143	142	4,4	4,5	107	110
VI	500	4,1	4,0	143	143	5,3	5,0*	108	106
$\bar{X}$	---	4,0	3,9	144	143	4,8	4,5	109	108
S	---	±0,4	±0,1	±1,6	±0,7	±0,3	±0,3	±3	±2

Pat.	Phosphat		Eisen	
	vor	nach	vor	nach
I	2,2	2,1	80	75
II	1,9	2,0	74	67
III	1,6	2,0	91	82
IV	1,6	2,3	80	64
V	2,4	1,8	78	109
VI	1,6	1,6	129	141
$\bar{X}$	1,9	2,0	89	90
S	±0,4	±0,2	±21	±30

Die Werte veränderten sich nicht wesentlich.

Normalwerte:

Kalium	3,6 - 5,2 mval/l
Natrium	130 - 150 mval/l
Calzium	4,1 - 5,8 mval/l
Chlor	96 - 110 mval/l
Phosphat	1,4 - 2,8 mval/l
Eisen	80 - 140 UG/dl

* = nach Gabe von 20 ml 10 % Calziumgluconat i.v.

Tabelle 12: SMA 12 (mg/100 ml, * g/100 ml)

Pat.	Infusionsvol.	Kreatinin vor	Kreatinin nach	Harnstoff vor	Harnstoff nach	Harnsäure vor	Harnsäure nach	Bilirubin ges. vor	Bilirubin ges. nach
I	400	0,8	0,8	40	29	6,2	5,5	0,6	0,6
II	400	0,8	0,7	23	20	5,1	4,6	0,8	1,0
III	400	0,6	0,6	29	26	5,3	4,9	0,3	0,3
IV	600	1,1	0,8	27	23	4,5	3,8	0,7	0,8
V	600	1,0	0,7	24	21	4,2	3,9	0,4	0,6
VI	500	0,8	0,8	19	23	4,6	4,9	1,2	0,8
$\bar{X}$	---	0,9	0,7	27	24	5,0	4,6	0,7	0,7
S	---	±0,2	±0,1	±7	±3	±0,7	±0,7	±0,3	±0,2

Pat.	Serum-Eiweiß* vor	Serum-Eiweiß* nach	Albumin* vor	Albumin* nach	Cholesterin vor	Cholesterin nach	Triglyceride vor	Triglyceride nach
I	7,7	6,7	5,1	4,2	237	225	102	84
II	7,0	6,2	5,1	3,9	285	246	60	48
III	7,2	6,6	4,1	3,7	202	192	74	96
IV	7,5	6,7	4,7	3,7	185	166	136	86
V	7,0	7,0	5,1	5,0	203	211	34	66
VI	7,6	7,6	5,2	5,4	237	231	76	72
$\bar{X}$	7,3	6,8	4,9	4,3	225	212	80	75
S	±0,3	±0,5	±0,4	±0,7	±36	±29	±35	±17

Die SMA 12 Werte veränderten sich nicht wesentlich.

Normalwerte:

Kreatinin	0,5 - 1,2 mg/100 ml
Harnstoff	12 - 46 mg/100 ml
Harnsäure	1,8 - 7,6 mg/100 ml
Bilirubin gesamt	- 1,3 mg/100 ml
Serum Eiweiß	6,7 - 8,7 g/100 ml
Albumin	3,5 - 5,2 g/100 ml
Cholesterin	150 - 250 mg/100 ml
Triglyceride	50 - 200 mg/100 ml

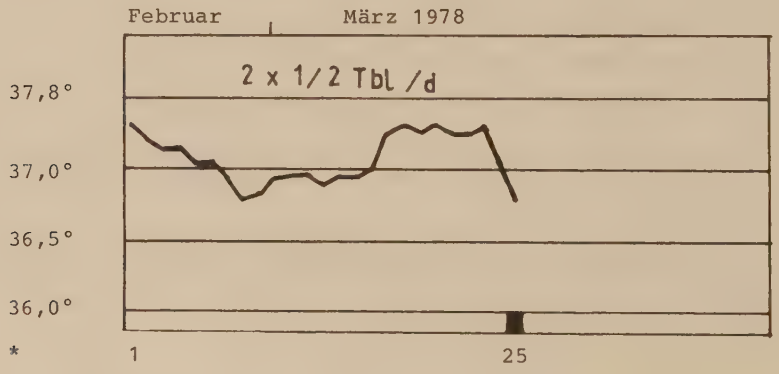
4. ERGEBNISSE DER PRAVIDEL®-STUDIE

Die Pravidel®-Studie wurde der MIF-Studie direkt angeschlossen und lief etwa über ein Jahr.

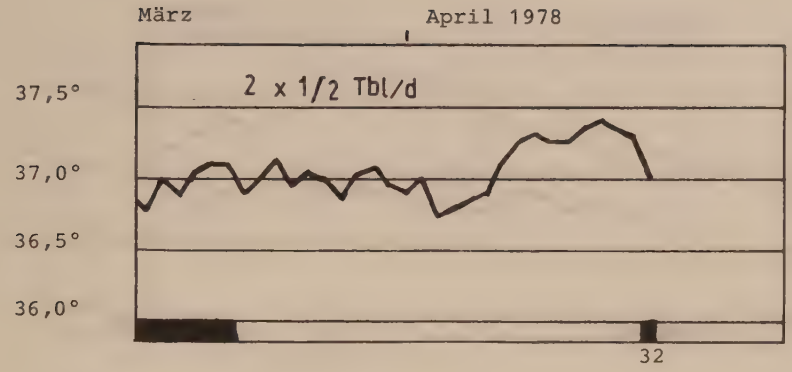
Ab dem der MIF-Infusion folgendem Tag nahmen die Patientinnen 2x1/2 Tbl. Pravidel® ein. Zusätzlich wurde die Basaltemperatur zur Darstellung der Wirkung auf das reproduktive System gemessen. In unterschiedlichen Abständen stellten sich die Patientinnen in der Ambulanz der Frauenklinik Tübingen bei Professor Schindler zur Untersuchung und zur Bestimmung von PRL, LH, FSH und E_2 vor.

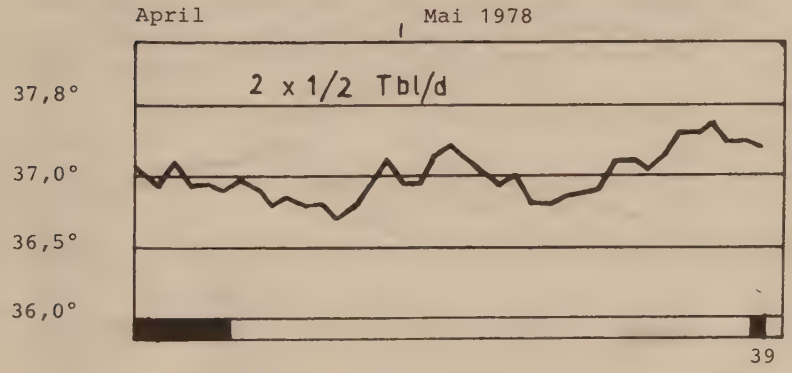
4.1. Patientin I, Frau S., M., geb. 23.1.1939

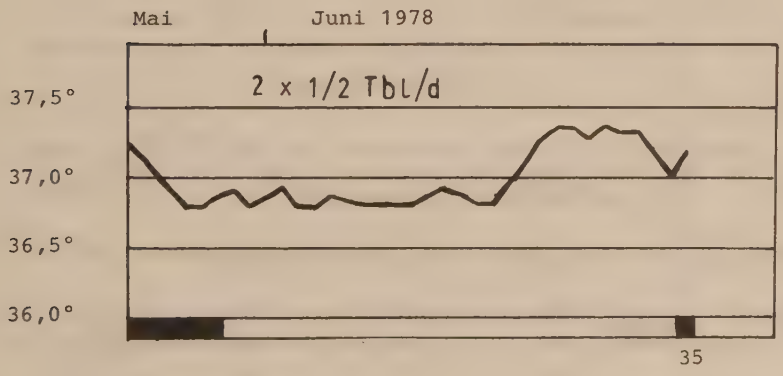
Die MIF-Infusion wurde am 10.2.1978 durchgeführt und die Pravidel®-Therapie (2x1/2 Tbl/d) am 11.2.1978 begonnen. Die Patientin vertrug das Mittel gut. Sie bekam nur etwas trockene Haut. Von Anfang an kam es zu einem biphasischen BT-Kurvenverlauf, ab Juni 1978 mit verlängerter Follikelphase und teilweise verkürzter Corpus luteum Phase und zu regelmäßigen Blutungen.

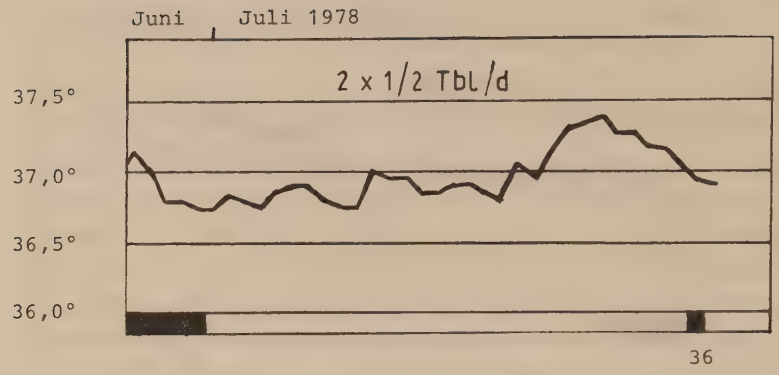


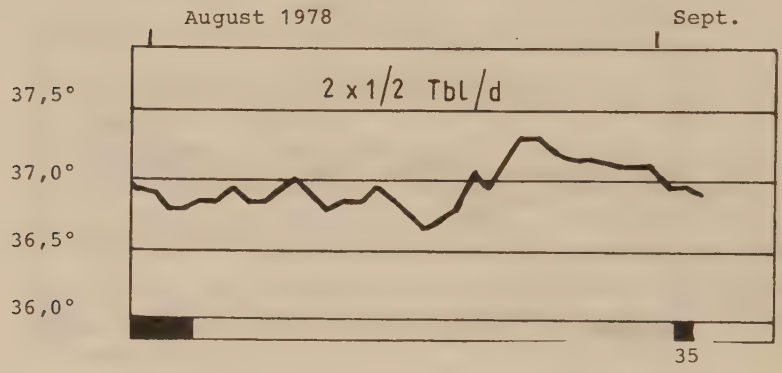
* = Zyklustag

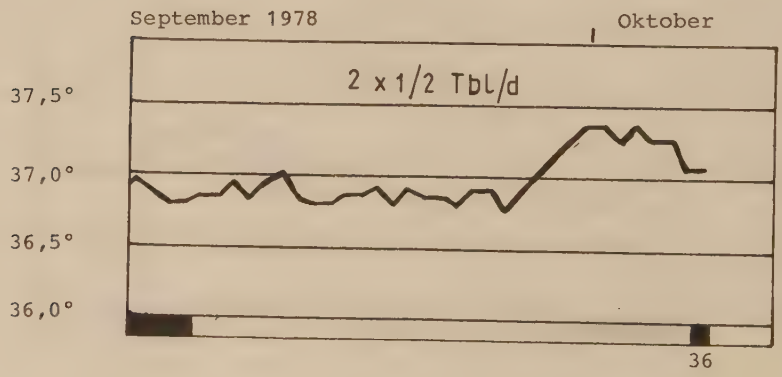

März
April 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
32

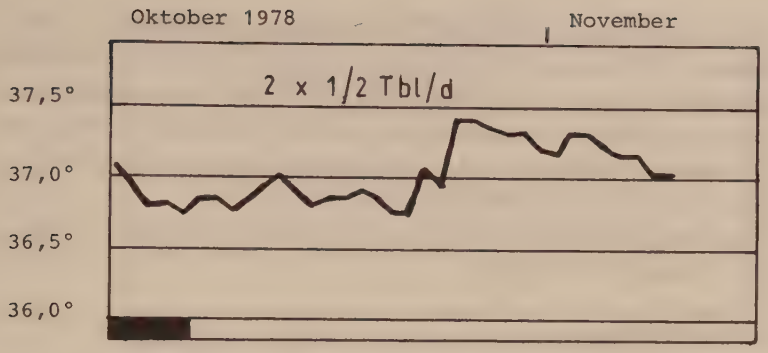

April
Mai 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,8°
37,0°
36,5°
36,0°
39


Mai
Juni 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
35

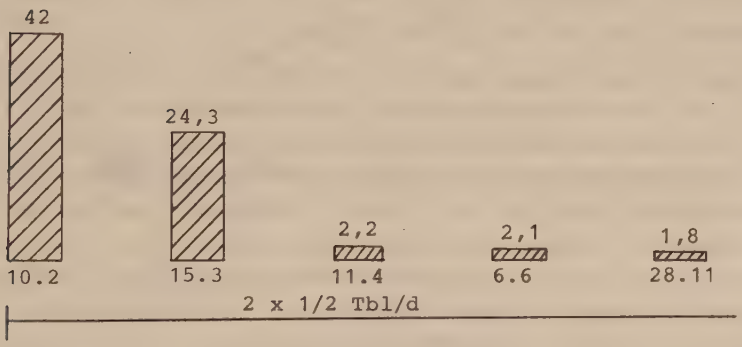

Juni
Juli 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
36


August 1978
Sept.
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
35


September 1978
Oktober
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
36



Das PRL sank von 42 ng/ml innerhalb von 4 Wochen auf 24,3 ng/ml ab, nach 2 Monaten lag es bei 2,2 ng/ml, um sich dann bei 2,0 ng/ml einzupendeln.



Verhalten von FSH, LH, Östradiol und Progesteron unter Pravidel®

Datum	FSH (neg LER 907/ml)	LH	E_2 (pg/ml)	Prog. (pg/ml)
10.02.78	269	28	28	
15.03.78	197	26	52	443,6
11.04.78	88	21	125,2	5916,5
06.06.78	228	36	70,1	94,1

Es bestand weiterhin eine Galaktorrhoe beidseits. Im November 1978 wurde die Dosis auf eine 1/2 Tablette Pravidel® täglich reduziert, worunter es weiterhin zu biphasischen Zyklen mit einer verlängerten Follikelphase kam. Die Ovulationen lagen um den 23. Zyklustag. Die Galaktorrhoe sistierte nach 12 Monaten.
Von einer nochmaligen Konzeption wurde wegen des Alters der Patientin abgesehen.

4.2. Patientin II, Frau D., S., geb. 8.11.1941

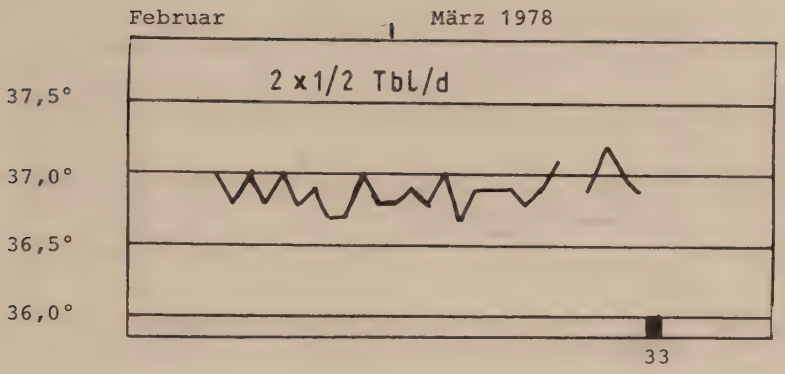
Die MIF-Infusion wurde am 13.2.1978 durchgeführt und die Pravidel®-Therapie (2x1/2 Tbl/d) am 14.2.1978 begonnen. Nach einem Monat trat eine Blutung auf. Die BT-Kurve war monophasisch. Weiterhin bestand eine Galaktorrhoe links. Hin und wieder litt die Patientin an Übelkeit und Müdigkeit, sonst vertrug sie das Mittel gut.

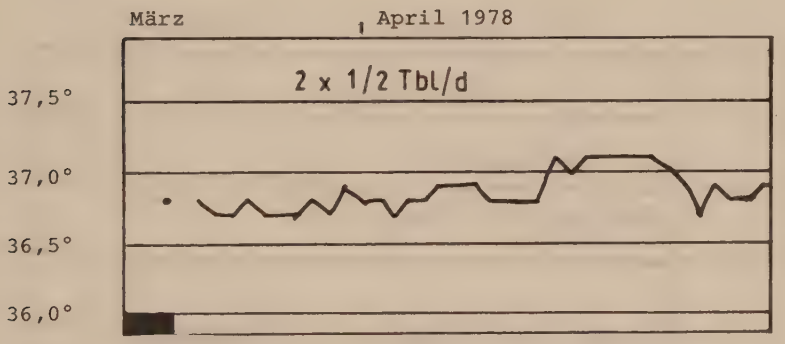
Unter der weiteren Therapie mit 2x1/2 Tabl. Pravidel/d kam es bei guter Verträglichkeit zu Spontanblutungen mit biphasischem BT-Kurvenverlauf, ab Mai 1978 mit einer verlängerten Corpus luteum Phase von 26 Tagen. Im Juni 1978 wurde die Dosis auf 1x1/2 Tabl/d reduziert, was zu verlängerten, anovulatorischen Zyklen führte. Unter der ab September wieder fortgeführten Therapie mit 2x1/2 Tabl/d kam es erneut zu biphasischen Zyklen mit einer Corpus luteum Insuffizienz und zu einem leichten Rückgang der Körperbehaarung.

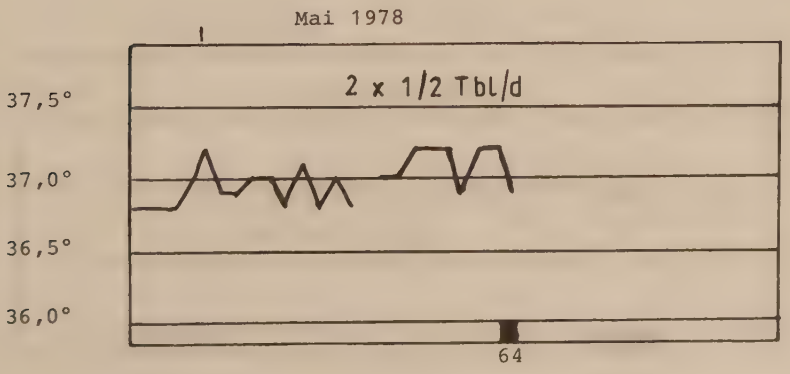
Unter der weiteren Therapie mit 2x1/2 Tbl. Pravidel® blieb es bei biphasischen Zyklen mit verlängerter Corpus luteum Phase und einer Zyklusdauer von durchschnittlich 33 Tagen.

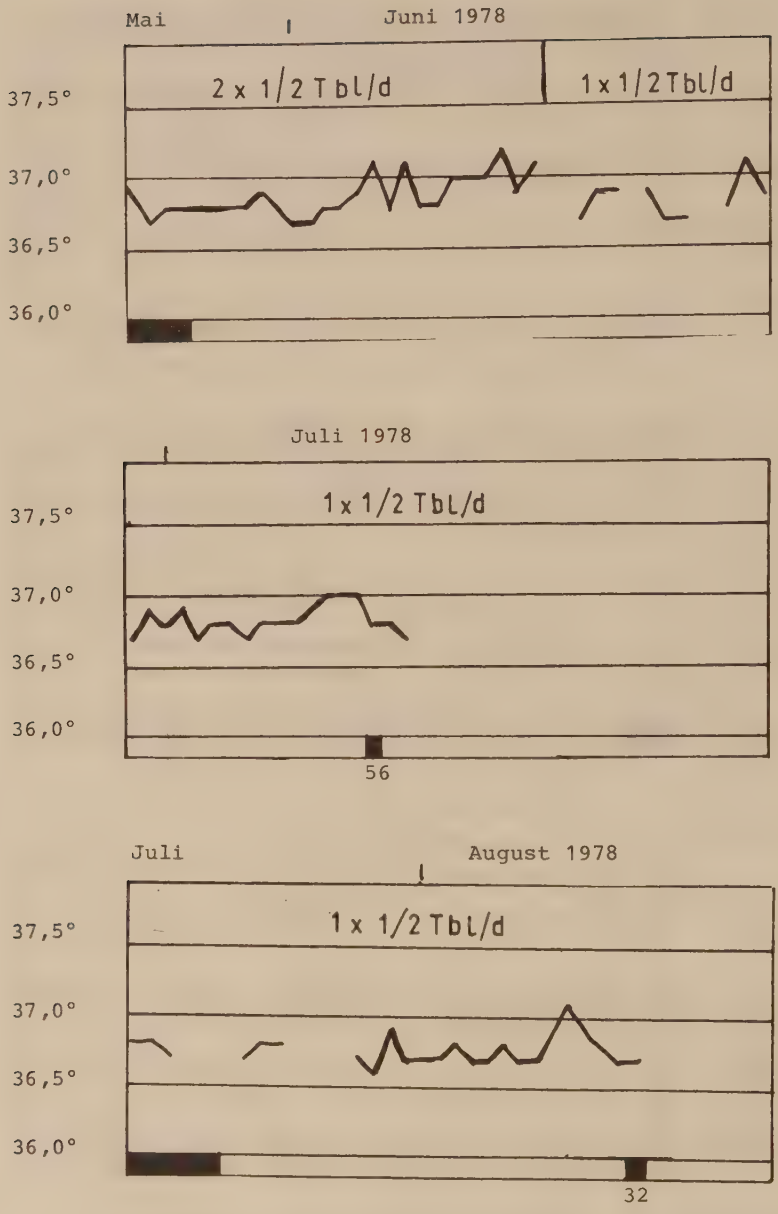
In den ersten 4 Wochen sank das PRL stark ab, von 140 ng/ml auf 27,3 ng/ml. Danach stieg es wieder bis auf 70,5 ng/ml an.

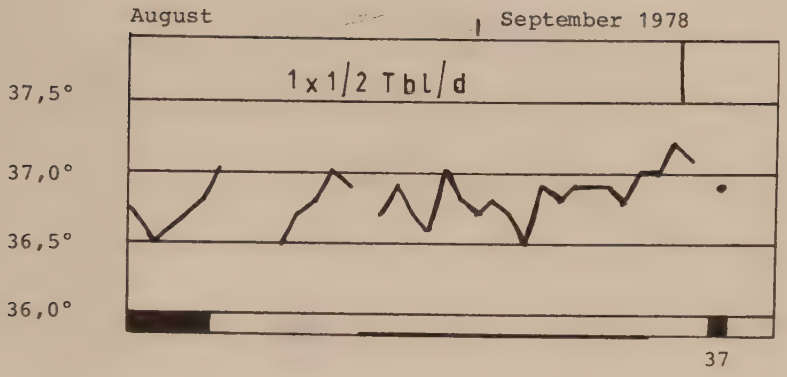
Die Galaktorrhoe links ließ an Stärke nach, aber kam nicht völlig zum Sistieren.

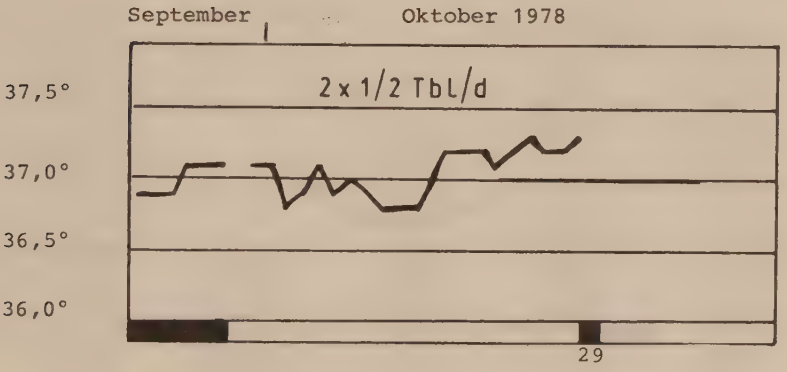

Februar
März 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
33

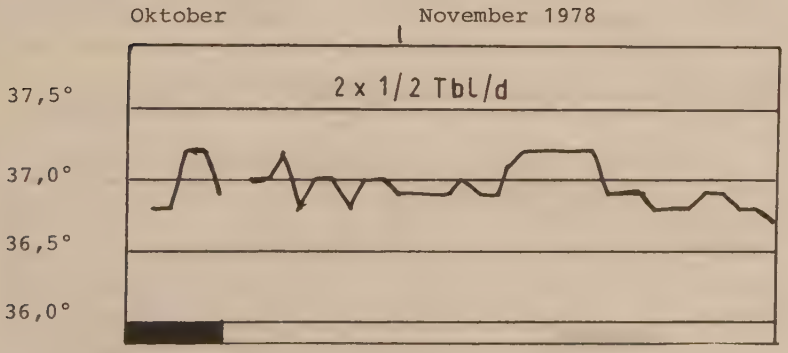

März
April 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°

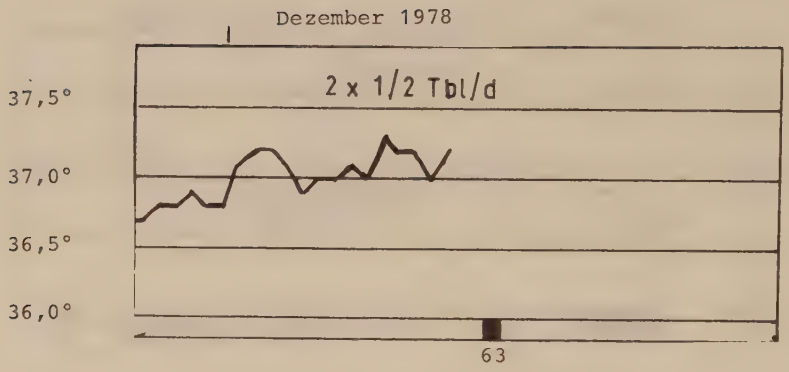

Mai 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
64

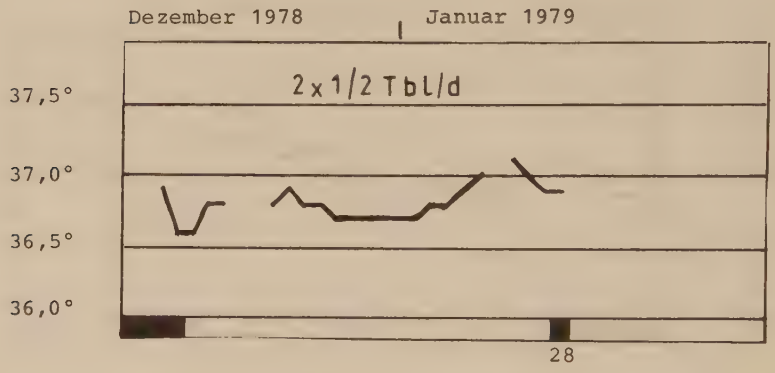

Mai
Juni 1978
2 x 1/2 Tbl/d
1 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
Juli 1978
1 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
56
Juli
August 1978
1 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
32

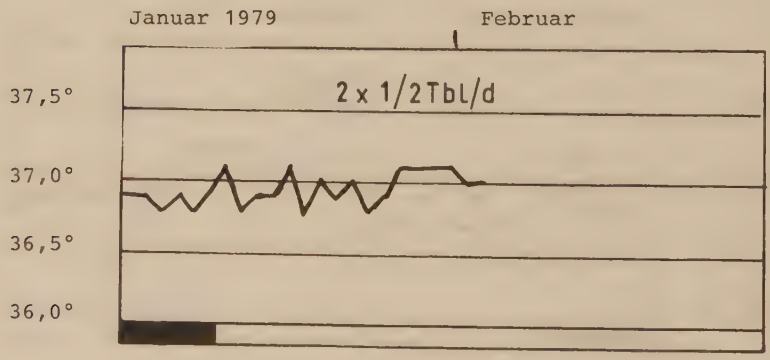

August
September 1978
1 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
37

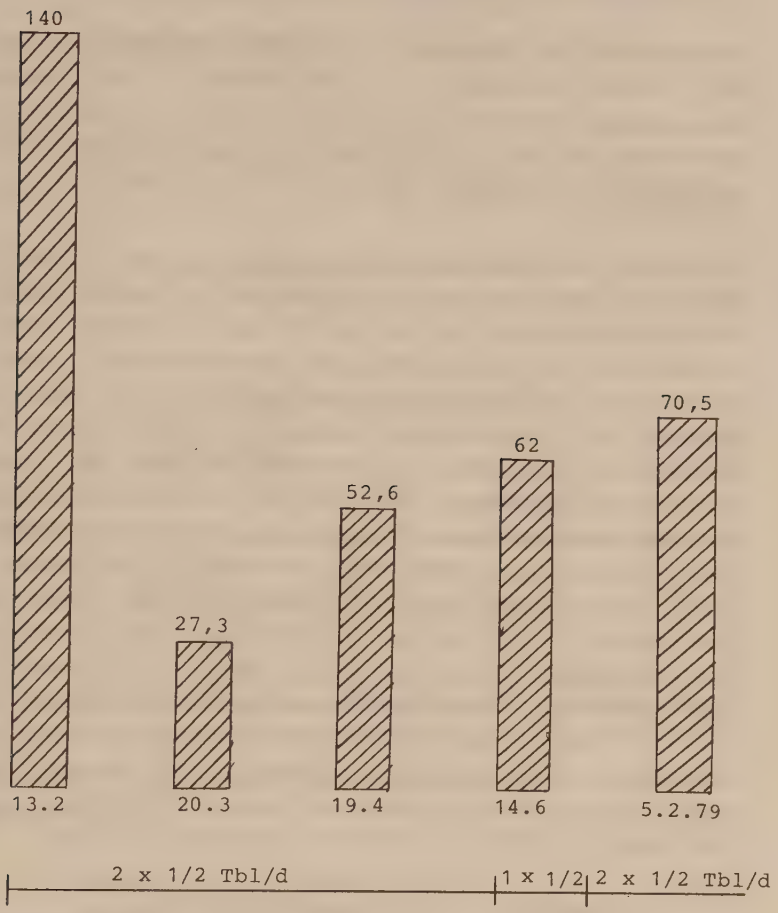

September
Oktober 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
29


Oktober
November 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°


Dezember 1978
2 x 1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
63


Dezember 1978
Januar 1979
2x1/2 Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°
28


Januar 1979
Februar
2x1/2Tbl/d
37,5°
37,0°
36,5°
36,0°



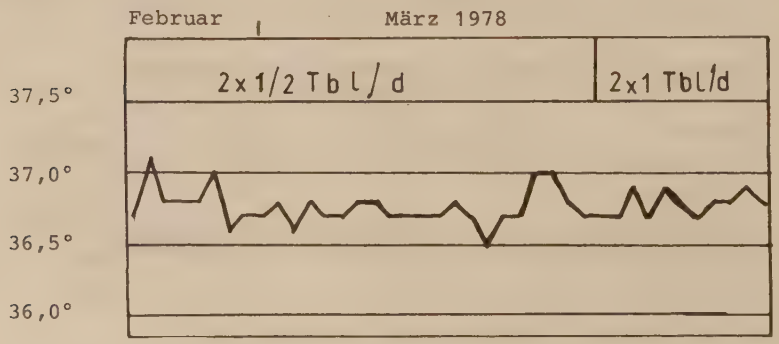
Verhalten von FSH, LH, Östradiol und Progesteron

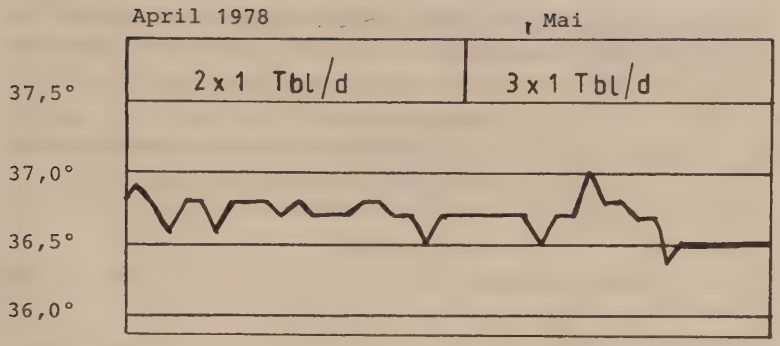
Datum	FSH (ng LER 907/ml)	LH	E_2 (pg/ml)	Prog. (pg/ml)
13.02.78	261	57	43	-----
20.03.78	245	25	18,7	110,3
14.06.78	84	19	213,4	2876,3
05.02.79	300	48	104	2412

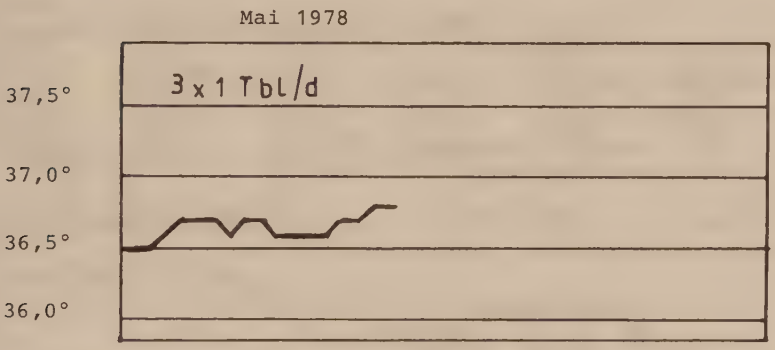
4.3. Patientin III, Frau D., R., geb. 28.9.1949

Die MIF-Infusion wurde am 20.2.1978 durchgeführt und mit der Pravidel®-Therapie (2x1/2 Tbl/d) am 21.2.1978 begonnen. Unter dieser Dosis kam es zu keiner Blutung und einem uncharakteristischen BT-Kurvenverlauf. Die Galaktorrhoe hielt weiterhin an. Am Anfang litt die Patientin unter einem Schwindel.

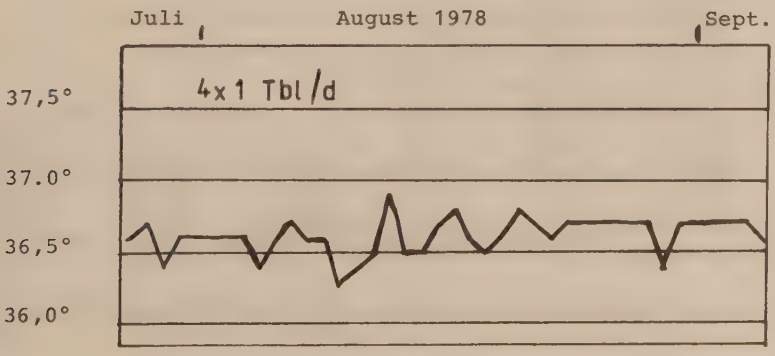
Auch unter der kontinuierlichen Steigerung der Pravidel®-Dosis um 1 Tablette auf 5x1 Tbl/d über ein halbes Jahr traten keine Blutungen auf und die BT-Kurve verhielt sich monophasisch. Die Galaktorrhoe bds. bestand weiter, jetzt re > li. Als zusätzliche Nebenwirkung trat eine geringe Übelkeit auf. Eine weitere Erhöhung der Dosis auf 6x1 Tbl/d wurde nicht toleriert. Die Patientin war müde und litt an Übelkeit und Schwindel. Am 24.10.1978 trat eine Schmierblutung bei monophasischer BT-Kurve auf. Der angeschlossene Gestagentest mit Primolut Nor® (2 Tbl/d/10 Tage) führte am 26.11.1978 zu einer eintägigen Entzugsblutung. Danach wurde die Pravidel®-Dosis bis auf tolerierte 5x1 Tbl/d gesenkt und mit Dyneric® (1 Tbl/d/5 Tage) vom 30.11. bis zum 4.12. 1978 kombiniert. Daraufhin kam es zu einer Ovulation am 16./17.12.1978 mit einem folgenden BT-Kurvenanstieg. Seit Anfang Januar 1979 bestand eine Übelkeit. Die Pravidel®-Dosis wurde bis auf 2x1 Tbl/d gesenkt und am 18.1.1979 schließlich abgesetzt. Am 30.1.1979 lag das HCG bei 18400.



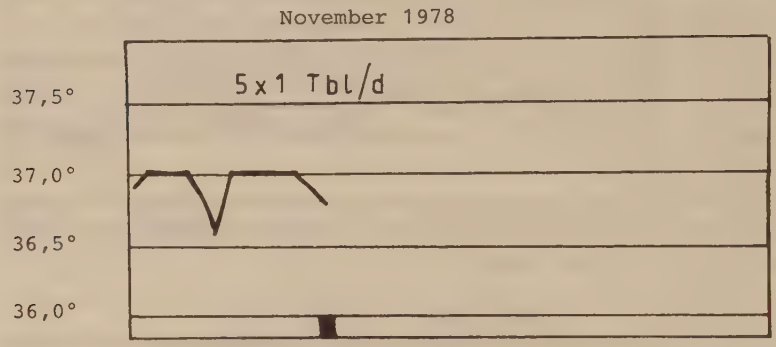




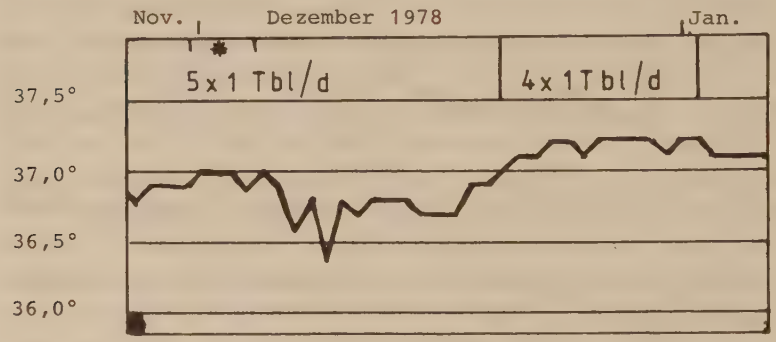
Die Patientin maß keine Basaltemperatur für die nächsten zwei Monate.



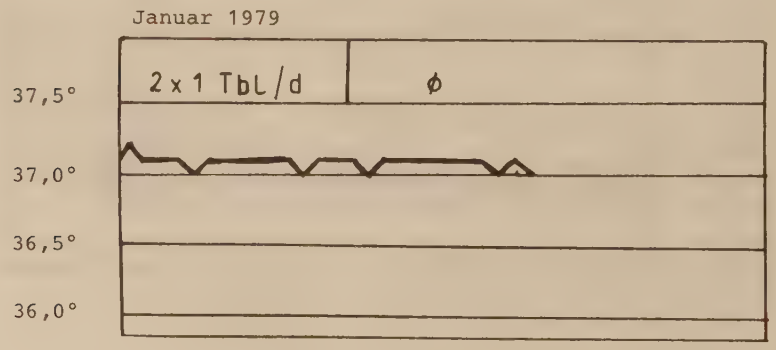
Die nächsten Basaltemperaturkurven liegen erst wieder ab Mitte November 1978 vor.



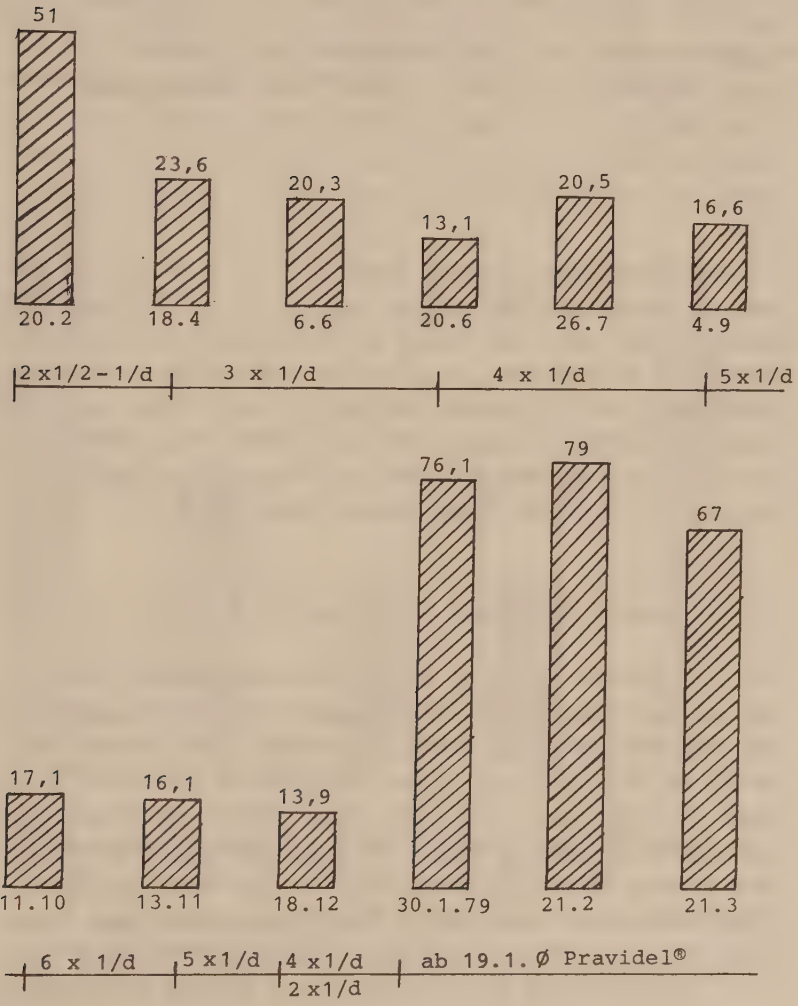
Vom 25.10. bis 3.11. 1 Tablette Primolut Nor®/d



* vom 30.11. bis zum 4.12.1978 1 Tablette Dyneric®



Schon unter der anfänglichen Dosierung von 2x1/2 Tbl/d Pravidel® und dann 2x1/d sank das PRL von 51 ng/ml auf 23,5 ng/ml ab. Unter Steigerung der Dosis auf 6x1 Tbl/d kam es zu einem weiteren Absinken auf 13,9 ng/ml. Nach dem Absetzen von Pravidel® stieg das PRL wieder stark an, was für die eingetretene Schwangerschaft spricht.



Verhalten von FSH, LH, Östrogene, Progesteron und HPL unter Pravidel®

Datum	FSH (ng LER 907/ml)	LH	E_2 (pg/ml)	E_3	Prog. (pg/ml)	HPL (ng/ml)
20.02.78	238	50	33	--	-----	---
06.06.78	293	97	57,2	--	196,9	---
20.06.78	295	121	52,8	--	458,4	---
26.07.78	416	135	68,6	--	95,8	---
11.10.78	364	142	----	--	-----	---
30.01.79	---	---	----	--	β-HCG 18400	
21.03.79	---	---	----	1,9	-----	1,6
17.04.79	---	---	----	4,0	-----	2,0
16.05.79	---	---	----	5,2	-----	3,8

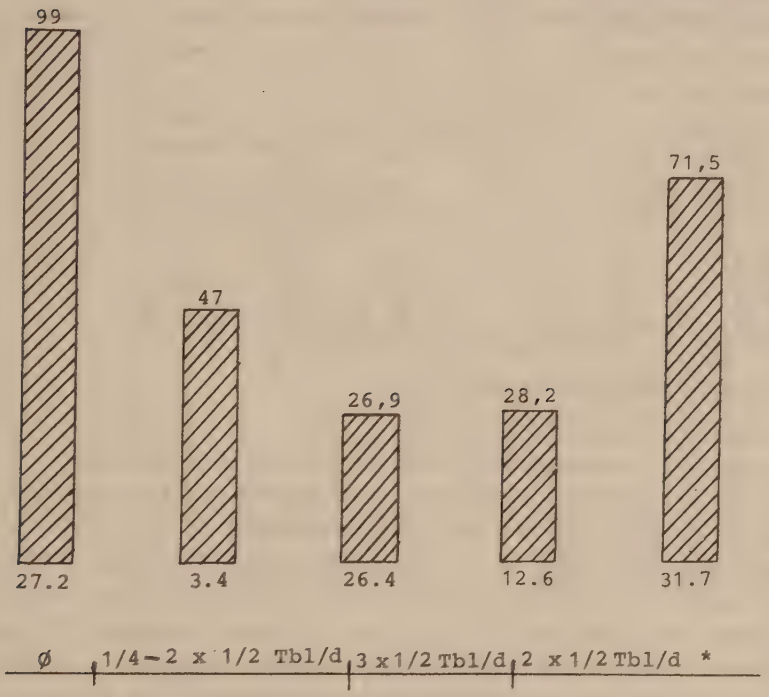
Die Schwangerschaft verlief unauffällig. Am 31.8.1979 gebar Frau O. in der 38. SSW spontan aus der I. HHL ein gesundes Mädchen (3490 g, 51 cm, Apgar 9/10/10). Sie stillte ihr Kind 1 1/2 Monate lang. Post partum bestand eine Hyperprolaktinämie von 88,8 ng/ml, die auf 28 ng/ml unter eine 1/2 Tablette Pravidel® absank, und eine beidseitige Galaktorrhoe. Zusätzlich fand sich röntgenologisch eine Sellavergrößerung, deren Abklärung keinen Tumor ergab.

4.4. Patientin IV, Frau B., I., geb. 18.2.1947

Die MIF-Infusion wurde am 27.2.1978 durchgeführt. Wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit wurde die Einnahme von Pravidel® um einen Monat verschoben. Dann wurde zunächst am 28.3.1978 mit einer 1/4 Tablette Pravidel® begonnen und die Dosis innerhalb einer Woche auf 1 Tablette/d gesteigert. Es kam zu keiner Blutung, und es bestand noch eine geringe Galaktorrhoe rechts. Da die Dosis gut toleriert wurde, wurde sie auf 3x1/2 Tbl/d erhöht. Nach 3 Monaten mußte die Dosis wegen Unverträglichkeit wieder auf 2x1/2 Tbl/d gesenkt werden. Auch unter diesen Dosierungen

traten keine Blutungen auf. Es bestand weiterhin eine geringe Galaktorrhoe. Wegen des dringenden Kinderwunsches wurde der Patientin vom 20. bis 29.6.1978 zusätzlich 1 Tablette Primolut Nor®/d gegeben. Dabei trat eine starke Übelkeit auf, worauf am 23.6. das Pravidel® abgesetzt wurde. Aufgrund des Befundes der durchgeführten Ultraschalluntersuchung mußte am 15.6.1978 eine Ovulation stattgefunden haben, die zu einer Befruchtung führte.

Da die Patientin die Basaltemperatur sehr unregelmäßig gemessen hat, sind die BT-Kurven nicht zu verwerten.



* ab dem 23.6. Ø Pravidel®, zusätzlich 1 Primolut Nor® vom 20. bis 29.6.1978.

Nach einem Monat der Pravidel®-Therapie konnte das anfänglich sehr hohe PRL von 99 ng/ml auf 47 ng/ml gesenkt werden. Unter der weiteren Therapie fiel es weiter bis auf 27 ng/ml ab. Nach dem Eintritt der Schwangerschaft und dem Absetzen von Pravidel® stieg es wieder auf 71,5 ng/ml an.

Verhalten von FSH, LH, Östrogene, Progesteron und HPL unter Pravidel®

Datum	FSH (ng LER 907/ml)	LH	E_2 (pg/ml)	E_3	Prog. (pg/ml)	HPL (ng/ml)
27.02.78	222	34	11	---	---	---
03.04.78	376	56	43,2	---	---	---
26.04.78	278	33	36,1	---	---	---
12.06.78	142	17	90,1	---	---	---
28.08.78	---	--	----	1,2	---	1,0
19.09.78	---	--	----	3,7	---	1,5
17.10.78	---	--	----	4,2	---	1,9
31.10.78	---	--	----	6,6	---	2,2
28.11.78	---	--	----	6,4	---	4,3*
13.12.78	---	--	----	7,4	---	4,5
20.12.78	---	--	----	7,8	---	5,8
08.01.79	---	--	----	8,5	---	5,2

* Beginn der Zervixinsuffizienz

Bis zur 25. Schwangerschaftswoche verlief die Schwangerschaft unauffällig, dann trat eine Zervixinsuffizienz auf. Sie wurde zunächst mit Bettruhe behandelt. Am 22.1.1979 wurde die Patientin in der 34. SSW wegen vorzeitiger Wehen stationär in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aufgenommen. Sie gebar am 13.2.1979 ein gesundes Mädchen (48 cm, 2630 g), Partus per forcipem aus II HHL, Apgar 8/9, grünes Fruchtwasser. Das Kind wurde vorübergehend in die Kinderklinik verlegt.

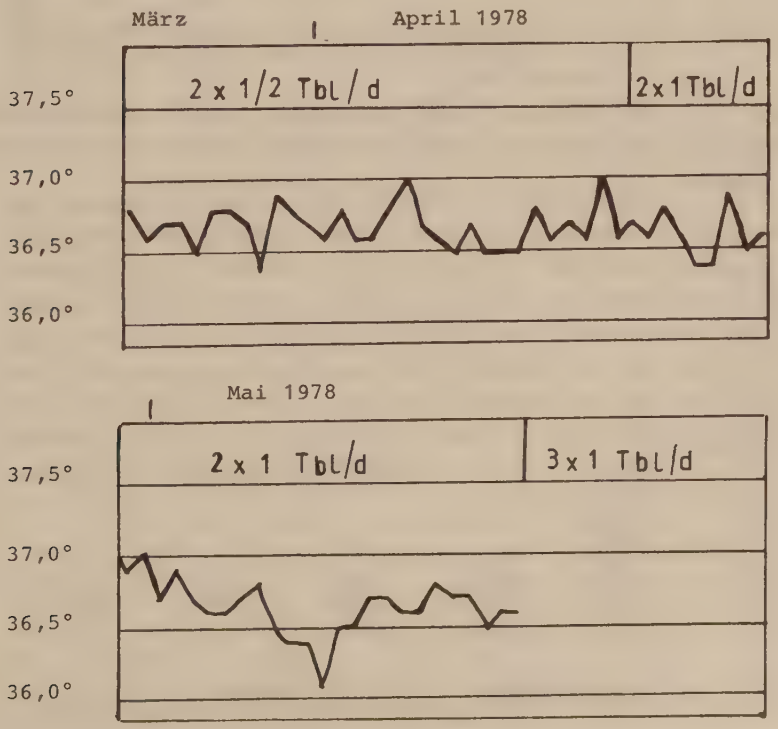
Post partum litt die Patientin bis zum 6. Wochenbettstag an einer leichten Hypertonie (130/90), pathologisch erhöhten

Leberwerten und einer Proteinurie. Nach 6 Wochen ging es ihr wieder gut. Es bestand noch eine geringe Galaktorrhoe bds. auf Druck. Röntgenologisch fand sich keine Sellaerweiterung.

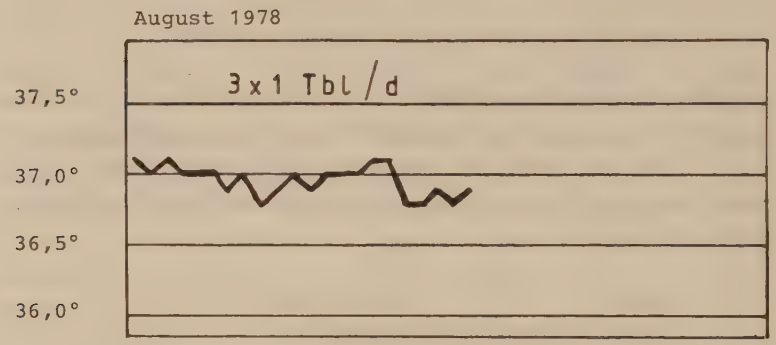
Das PRL blieb auch noch Monate nach der Geburt erhöht.

4.5. Patientin V, Frau B., E., geb. 2.8.1950

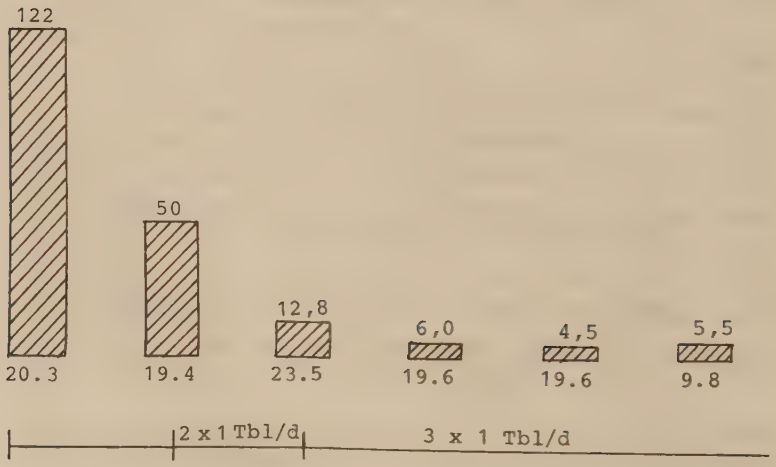
Die MIF-Infusion wurde am 20.3.1978 durchgeführt. Zunächst nahm die Patientin das Pravidel® sehr unregelmäßig ein, worauf sich die BT-Kurve monophasisch verhielt und es zu keiner Blutung kam. Ab dem 20.4.1978 nahm sie regelmäßig 2x1 Tbl/d ein.



Da auch unter dieser Dosis keine Blutungen auftraten, wurde die Dosis Ende Mai auf 3x1 Tbl/d erhöht. Am 7.6.1978 trat darunter eine Blutung auf. Zu einer weiteren Blutung kam es am 9.7.1978. Leider maß die Patientin zu dieser Zeit keine Basaltemperatur. Die nächste vorliegende BT-Kurve vom August 1978 zeigt einen Temperaturanstieg von 0,3 - 0,5° C.



Am 30.8.1978 fiel der Pregnosistontest positiv aus. Rechnerisch ergab sich die 8. SSW. Es wurde weiterhin 2x1/2 Tbl/d gegeben.



Unter der Pravidel®-Therapie wurde das PRL stark gesenkt, selbst schon um mehr als die Hälfte unter der anfänglich unregelmäßigen Einnahme.

FSH, LH, Östradiol und Progesteron wurden nicht weiter bestimmt.

Die Schwangerschaft verlief unauffällig. Das PRL veränderte sich während und nach der Schwangerschaft wie folgt:

Datum	PRL (ng/ml)	β-HCG (ng/ml)	
30.08.78	472,2	57300	Weitere Gabe von
10.10.78	326,6	27500	2x1/2 Tbl/d Pravidel®
12.01.79	358,7	-----	bis 2 Wochen vor der
19.01.79	336,6	-----	Geburt.
24.01.79	327, 344	-----	
29.01.79	510	-----	
26.02.79	568		post partum
05.03.79	458		
03.04.79	282		

Die Patientin wurde wegen vorzeitiger Wehen am 10.1.1979 stationär aufgenommen. Trotz der durchgeführten Tokolyse mußte das Kind am 21.2.1979 in der 33. SSW durch Kaiserschnitt geboren werden. Apgar von 4/8. Das weibliche Frühgeborene (1710 g) wurde in die hiesige Kinderklinik verlegt. Der Patientin ging es post partum gut. Sie hatte eine reichliche Laktation und stillte noch bei der letzten Vorstellung in der Frauenklinik Ende April 1979. Bis dahin sind keine Blutungen aufgetreten.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Da bisher nur Untersuchungen der Wirkung von MIF auf die PRL-, LH-, FSH- und Östradiolspiegel nur bei normoprolaktinären Patientinnen vorliegen, hatte diese Arbeit das Ziel, einen Einfluß von MIF auf das reproduktive System der Frau bei sekundärer Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie zu untersuchen.

Dafür wurden 6 Frauen aus dem Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ambulant zu einer MIF-Infusion einbestellt. Das MIF wurde in den Dosen 500 µg und 5 mg jeweils in 100 ml 0,9 % NaCl gelöst den Patientinnen I-III und in den Dosen 500 µg, 5 mg und 25 mg je in 100 ml 0,9 % NaCl gelöst den Patientinnen IV-VI infundiert.

Die radioimmunologisch bestimmten PRL-, LH-, FSH- und E_2-Werte aus den 1/2-stündlichen Blutabnahmen zeigten:

a) eine durchschnittliche Senkung von PRL um 11 ng/ml unter 500 µg MIF. Dabei wurden die PRL-Werte um so stärker gesenkt, je höher die Ausgangswerte waren.
Unter den höheren Dosen kam es aber meist wieder zu einem Anstieg auf die Ausgangswerte bzw. auch darüber.
Daraus ist zu schließen, daß MIF keinen Einfluß auf die PRL-Sekretion hat. Zumal es nur bei der niedrigsten MIF-Dosis zu einem geringen Abfall der PRL-Werte kam, während die höheren MIF-Dosen ohne Wirkung waren.

b) eine über den ganzen Infusionsablauf kontinuierlich erfolgte Senkung von LH um durchschnittlich 17 ng LER 907/ml. In den beiden ersten Infusionsstunden war der Abfall etwas stärker als unter den höheren MIF-Dosen.
Es kann sich um eine geringe MIF-Wirkung mit einem Sättigungseffekt bei den höheren MIF-Dosen von 5 mg und 25 mg handeln.

c) eine durchschnittliche Senkung der FSH-Werte um 35 ng LER 907/ml über den gesamten Infusionsverlauf mit der stärksten Senkung während der Infusion von 5 mg MIF.

MIF zeigte also eine deutliche Wirkung auf den FSH-Spiegel, besonders in der mittleren Dosierung von 5 mg. Unter der höchsten Dosis von 25 mg stellte sich eine leichte Sättigung ein.

d) einen kontinuierlichen Anstieg von E_2 um durchschnittlich 7 pg/ml.
Der Östradiolanstieg ist so minimal, daß eine MIF-Wirkung unwahrscheinlich ist.

Bei unseren Untersuchungen mit MIF konnten wir also keinen Einfluß von MIF auf die Spiegel von PRL und Östradiol und nur einen leichten Einfluß auf die LH- und FSH-Spiegel feststellen, der aber nicht signifikant war.

Damit stimmten wir zum Teil mit den Ergebnissen von Faglia et al. (11) überein, die keinen Einfluß von MIF auf die Blutspiegel von ACTH, LH, FSH, TSH, PRL, beta-MSH und Insulin fanden, wenn MIF Patienten mit Akromegalie, primärem Hypothyroidismus, Morbus Addison und bei Gesunden als ein Bolus von 5 mg über 5 Minuten oder als Infusion von 0,4 mg/Min. über 70-115 Minuten i.v. gegeben wurde. Althoff et al. (1) dagegen fanden bei Untersuchungen mit M. Addisonpatienten, wegen Cushing Syndrom Adrenalektomierten und Akromegaliepatienten, denen MIF als ein Bolus von 5 mg i.v. gefolgt von 25 mg per Infusor über 75 Minuten gegeben wurde, daß MIF zu einem deutlichen ACTH-Abfall bei den Addisonpatienten und Adrenalektomierten und zu einem leichten hGH-Abfall bei den Akromegalen führte. Zusätzlich zeigten 4 der 5 Adrenalektomierten und 5 der 6 Addisonpatienten einen PRL-Abfall unter MIF mit einem anschließenden Reboundeffekt. Eine Beeinflußung von FSH und LH konnte bei allen Probanden nicht gefunden werden. Auch Voigt et al. (42) konnten eine deutliche Senkung der erhöhten ACTH-Spiegel von 6 M. Addisonpatienten zeigen, denen MIF in 250 µg, 5 mg und 25 mg/100 ml 0,9 % NaCl/Std. Dosierung infundiert wurde. Dabei zeigte sich, daß die Wirkung von der anfänglichen Höhe des ACTH-Spiegels, von der MIF-Dosis und von der Infusionsdauer abhing. In unserer Versuchsreihe orien-

tierten wir uns an der Infusionsanordnung von Voigt et al. und konnten diese Beziehungen nur in einem geringen Maß feststellen.

Die Unwirksamkeit von MIF kann an seiner sehr kurzen biologischen Halbwertszeit und seinem schnellen enzymatischen Abbau liegen. Es ist auch noch nicht bekannt, wieviel von der verabreichten Dosis tatsächlich die Bluthirnschranke durchdringt und am Wirkungsort vorhanden ist (8,17).

Die Mehrzahl der Patientinnen (4 von 6) vertrug die MIF-Infusion gut. Eine Patientin (Pat. IV) reagierte bei der Gabe der höchsten MIF-Dosis von 25 mg kurz mit einem roten und heißen Gesicht, Flimmern vor den Augen, Druckgefühl im Kopf und Hitzewallungen. Ebenfalls während der Infusion von 25 mg MIF kam es bei einer weiteren Patientin (Pat. VI) zu einem Tetanieanfall, der zu einem vorzeitigen Abbruch der Infusion führte.

Ob dies spezifische Reaktionen auf MIF waren oder rein psychisch durch die Versuchsanordnung bedingt war, kann nicht eindeutig gesagt werden. Das Erste ist zu vermuten, da die Reaktionen beidemale bei der Infusion der höchsten MIF-Dosis auftraten. Bei den bisherigen Untersuchungen mit MIF an Menschen (1,2,11,12,16,30,31,32,40,41,42) war die Infusion gut vertragen worden.

Kreislaufmäßig blieben alle 6 Patientinnen stabil. Auch die Analysen der vor und nach der Infusion abgenommenen Blutproben zeigten keine Beeinflußung durch MIF. Lediglich die Leukozyten stiegen durchschnittlich um 3000/ml (von -250 bis +8500/ml) an. Dies könnte als eine allgemeine Körperreaktion auf das zugeführte synthetische MIF und auch auf die Versuchssituation, die einer Streßsituation entspricht, gedeutet werden.

Anschließend wurden 5 der 6 Patientinnen (Pat. I-V) mit 2-Bromo-α-ergocryptin = Pravidel® behandelt. Die anfängliche Dosierung lag bei 2x1/2 Tbl/d = 2,5 mg Bromoergocryptin. Darunter kam es bei den Patientinnen I und II zu re-

gelmäßigen Blutungen mit einem biphasischen BT-Kurvenverlauf innerhalb von 2-3 Monaten. Bei der Patientin I war die Follikelphase verlängert und die Corpus luteum Phase verkürzt, während die Patientin II eine verlängerte Corpus luteum Phase aufwies.

Bei den anderen 3 Patientinnen, die alle ein post pill Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom hatten, mußte die Pravidel®-Dosis erhöht werden. Aber nur die Patientin V blutete spontan unter 3x1 Tbl/d nach 4 und 8 Wochen und nach etwa 12 Wochen wurde sie schwanger. Die Patientinnen III und IV bluteten auch auf 6x1 Tbl/d bzw. 3x1/2 Tbl/d nicht und die BT-Kurven verhielten sich monophasisch. Da bei der Patientin III ein dringender Kinderwunsch bestand, wurde ihr zusätzlich zu Pravidel® noch Dyneric® (1 Tbl/d/5d) gegeben, worauf eine Ovulation Mitte Dezember 1978 auftrat, die zu einer Befruchtung führte. Die Patientin IV wurde nach 3-monatiger Einnahme von Pravidel® ebenfalls schwanger, ohne jedoch vorher eine Blutung gehabt zu haben. Boyd et al. (6) fanden auch bei Untersuchungen mit Pravidel® (3x2,5 mg/d über 4 Wochen, dann 2x bzw. 3x2,5 mg/d bis zu 24 Wochen) an 18 Frauen mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom, daß 4 der 5 durch diese Therapie schwanger gewordenen Frauen dies ohne eine vorher eingetretene Menstruation wurden. Diese Studie an den 18 Patientinnen, bei denen das Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom neurogen (2 Pat.), post partum (5 Pat.), durch Medikamente wie die Antibabypille (1 Pat.), Östrogene (1 Pat.) und Chlorpromazin (1 Pat.), idiopathisch (6 Pat.) bedingt war oder eine Galaktorrhoe mit einer primären Amenorrhoe bestand (2 Pat.), zeigte bei 11 Frauen das Auftreten von normalen Menstruationen nach 3-12 Wochen. Ähnliche Ergebnisse fanden Kleinberg et al. (20) bei ihren Untersuchungen mit Pravidel® an 18 Patientinnen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie oder Hypophysentumoren, bei denen es zu 70 % zu regelmäßigen Zyklen und in 3 Fällen zu einer Schwangerschaft kam.

Inzwischen brachten die Patientinnen III, IV und V drei gesunde Kinder in der 38., 37. und 33. Schwangerschafts-

woche zur Welt, die sie alle gut stillen konnten. Bei den Patientinnen III und IV blieben die PRL-Werte noch Monate post partum erhöht und die Galaktorrhoen bestehen, die mit einer Amenorrhoe verbunden sind. Das bestätigt frühere Beobachtungen, daß die Galaktorrhoe und die Amenorrhoe nach dem Absetzen der Pravidel®-Therapie wieder zurückkehren (3,6,33). Die Galaktorrhoe kam nur bei der Patientin I nach 12 Monaten völlig zum Sistieren, während sie bei den anderen Patientinnen aber wesentlich geringer wurde. Ähnliches wurde schon bei früheren Untersuchungen mit Pravidel® gefunden. In der Studie von Kleinberg et al. (20) kam es zu einem Sistieren der Galaktorrhoe bei 50 % der behandelten Frauen. Nach Boyd et al. (6) kam es bei 60 % der Patientinnen dazu. Besser et al. (3) geben sogar einen 100 % Erfolg an.

Bei 3 der 5 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie (Pat. I, III und V) wurde das PRL auf normale Werte innerhalb von 8 Wochen gesenkt. Die anderen 2 Patientinnen (Pat. II und IV) sanken mit dem PRL auf Werte ab, die etwas oberhalb der oberen Grenze des Normbereiches lagen, und bei der Patientin II stieg das PRL trotz der Therapie wieder auf die Hälfte des Ausgangswertes an.

Die Pravidel®-Therapie führte zu schon bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit bei 3 Patientinnen (Pat. II, III und IV), aber sie waren nie so stark, daß die Therapie abgebrochen werden mußte.

Geht man von der Ansicht aus, daß für ein Hypophysenadenom folgende Punkte beweisend sind (6):

a) hohe PRL-Werte über 150 ng/ml,
b) ein Anstieg von PRL über 100 ng/ml auf TRH-Stimulation bei gleichzeitigem Nichtansprechen auf Chlorpromazin,
c) kein Ansprechen auf die Pravidel®-Therapie,

so schließen die bei der Patientin V gefundenen PRL-Werte von anfänglich 122 ng/ml und deren gutes Absinken unter Pravidel®, sowie die darunter eingetretene Gravidität ein bei ihr angenommenes Hypophysenadenom aus. Es müssen bei

ihr weitere Untersuchungen wie Tomographie der Sella turcica und ein Test mit TRH und Chlorpromazin zur weiteren Abklärung durchgeführt werden.

In unserer Pravidel®-Studie bestätigten wir die bisherigen Untersuchungsergebnisse der Pravidel®-Wirkung auf das Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom (3,4,6,20,33), die zeigten, daß Pravidel® den PRL-Spiegel senkt, eine bestehende Galaktorrhoe vermindert bzw. zum Sistieren bringt und bei längerer Anwendung zur Rückkehr einer normalen Gonadenfunktion, zum Teil sogar zu einer Gravidität, führt.

Pravidel® hat sich als ein bewährtes Mittel bei Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom erwiesen.

Das 100 %-ige Ansprechen der Hyperprolaktinämie aller 5 Patientinnen auf das Pravidel® untermauert nebenbei noch die von uns gefundene Unwirksamkeit von MIF auf die PRL-Sekretion.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie konnten wir keinen Einfluß auf die PRL-, FSH-, LH- und Östradiolspiegel von 6 Frauen mit sekundärer Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie durch die i.v. Infusion von 500 µg, 5 mg und 25 mg MIF in 100 ml 0,9 % NaCl/Std. finden. Die angeschlossene Therapie mit 2-Bromo-α-ergocryptin = Pravidel® dagegen führte zu einer signifikanten Senkung der erhöhten PRL-Werte bei 4 der 5 Patientinnen, zu einer Verringerung der Galaktorrhoe mit völligem Sistieren in einem Fall, zu einer Wiederkehr der Menstruation bei 3 der 5 Patientinnen und in 3 Fällen zu einer Schwangerschaft.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Althoff, P.H., Heitmann, A., Neubauer, M., Schulz, F., Schöffling, K.: Untersuchungen zum Einfluß von MSH-Release Inhibiting Factor (MIF) auf die Sekretion von Hypophysenhormonen bei Akromegalie, Adrenalektomierten und Addison-Patienten, 4. Colloquium Endocrinologicum süddeutscher Arbeitsgruppen, Mainz, 14.5.1976

2. Barbeau, A.: Potentiation of Levodopa Effect by intravenous L-Propyl-L-Leucyl-Glycine Amide in Man, Lancet II, 683-684, 1975

3. Besser, G.M., Parke, L., Edwards, C.R.W., Forsyth, S. A., McNeilly, A.S.: Galaktorrhea: Successful Treatment with Reduction of Plasma Prolaktin Levels by Brom-ergocryptine, Br. Med. J., 3, 669-672, 1972

4. Boyd III, A.E., Reichlin, S.: Galaktorrhea-Amenorrhea, Brom-Ergovryptine, and the Dopamine Rezeptor, N. Engl. J. Med., 293 (9), 451-452, 1975

5. Boyd III, A.E., Reichlin, S.: Neural Control of Prolaktin Secretion in Man, Psychoneuroendocrinology, Vol. 3, 113-130, 1977

6. Boyd III, A.E., Reichlin, S., Tuksoy, R.N.: Galaktorrhea-Amenorrhea Syndrome: Diagnosis and Therapy, N. Engl. J. Med. 87 (2), 165-175, 1977

7. Buchverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.: Rote Liste 1979, Nr. 49019, Aulendorf: Editio Cantor, 1979

8. Carolei, A., Palladini, G., Margotta, V.: Melanocyte-Stimulating Hormon Releasing Factor (MIF): Appraisal of Nervous and Endocrine Effects, in Neuroendocrinology: Biological and clinical aspects, Polleri, A., McLeod, R.M. (eds), Serono Symposion 20, 55-58, 1979

9. Celis, M.E.: Effect of Estrogen and Progesterone on the Release of MSH in Gonadectomized Rats, Neuroendocrinology 24, 119-128, 1977

10. Clauß, G., Ebner, H.: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen, 2. Aufl., Thun und Frankfurt am Main: Verlag Henri Deutsch, 87-94, 1977

11. Faglia, G., Paracchi, A., Ferrari, C., Beck-Peccoz, P., Ambrosi, B., Travaglini, P., Spada, A., Oliver, C.: Influence of L-Prolyl-L-Leucyl-Glycine Amide on Growth Hormone Secretion in normal and acromegalic Subjects, J. Clin. Endocrin. Metab. 42, 991-994, 1976

12. Fischer, P.A., Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H.: Effect of Melanocyte-Stimulating Hormone Release Inhibiting Factor (MIF) in Parkinson's Disease, Europ. Neurol. 12, 360-368, 1974

13. Franks, S., Jacobs, H.S., Hull. M.G., Steele, S.J., Nabarro, J.D.: Management of Hyperprolactinaemic Amenorrhea, Br. J. Obstet. Gynaecol. 84 (4), 241-253, 1977

14. Goodman, L.S., Gilman, A.: The Parmacological Basis of Therapeutics, 6th Edition, 1380-1383, New York: Maximillian Publishing Co., Inc., 1980

15. Judd, S.J., Lazarus, L., Compton, P.: Hyperprolactinaemia: Its Physiology and Investigation, Med. J. Aust. 2 (1), 23-25, 1976

16. Kastin, A.J., Barbeau, A.: Prelimary clinical studies with L-Prolyl-L-Leucyl Glycine Amide in Parkinsons's Disease, Can. Med. Ass. J., Vol. 107, No. 11, 1079-1081, 1972

17. Kastin, A.J., Nissen, C., Redding, T.W., Nair, R.M.G., Schally, A.V.: Delayed Disappearance of ^{14}C labeled Pro-Leu-Gly-NH_2 from the Blood of Hypophysectomized Rats, Neuroendocrinology, 16, 36-42, 1974

18. Kastin, A.J., Plotnikoff, N.P., Nair, R.M.G., Redding, T.W., Anderson, M.S.: MIF: its pituitary and extrapituitary effects, in Proceeding of the conference held at Acapulco, Mexico, Juni 29 - Juli 1, 1972, Expcerta Medica Amsterdam, 159-166, 1973

19. Kastin, A.J., Zarate, A., Clinton Miller III, M., Hernandez-Ayup, S., Kjell Dyster-Aas, Gual, C., Schally, A.V.: Anovulatory uterine bleeding after Administration of MSH to Women with secondary Amenorrhea, J. Reprod. Fert. 28, 185-189, 1972

20. Kleinberg, D.L., Noel, G.L., Frantz, A.G.: Galaktorrhea: a study of 253 cases, including 48 with pituitary tumors, N. Engl. J. Med. 296 (11), 589-600, 1977

21. Kostrzewa, R.M., Kastin, A.J., Sobrian, S.K.: Potentiation of Apomorphine Action in Rats by L-Prolyl-L-Leucyl Glycine Amide, Pharmac. Biochem. Behav. Vol. 9, 375-379, 1978

22. Lamberts, S.W.J., MacLeod, R.M.: Studies of the Mechanism of the GABA-mediated Inhibition of Prolactin Secretion, in Proceeding of the Society for experimental Biology and Medicine 158, 10-13, 1978

23. L'Hermite, M.: Abnormal Secretion of Prolaktin and Pathogenesis of Galaktorrhea, aus Franchiomont, P. (ed): Some Aspects of Hypothalamic Regulation of Endocrine Functions, Stuttgart: Schattauer Verlag, 435-455, 1975

24. Linquette, M., Fossati, P.: Hyperprolaktinism and Antiprolaktin Drugs, Sem. Hop. Paris 53 (24), 1431-1438, 1977

25. Marlarkey, W.B.: Nonpuerperal Lactation and normal Prolactin Regulation, Nature 253 (5492), 198-204, 1975

26. Martin, J.B., Lal, S., Tolis, G., Friesen, H.G.: Inhibition by Apomorphine of Prolactin Secretion in Patients with Elevated Serum Prolactin, J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 39, No. 1, 180-182, 1974

27. Miller, R.J.: Enkephalin: a peptide with morphine-like properties, Neuroviews, TINS, 29-44, August 1978

28. Mittler, J.C., May, P.B., Eitel, N.H.: Synergism between Prolaktin Releasing Actions of Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) and of Leucine-Encephalin (LE), IRCS Medical Science 6, 326, 1978

29. Panerai, A.E., Cocchi, D., Gil-Ad, J., Locatelli, V., Rossi, G.L., Müller, E.E.: Stimulation of Growth Hormone Release by Luteinizing Hormone-Releasing Hormone and Melanocyte-Stimulating Hormone-Release Inhibiting Hormone in the hypophysectomized Rat bearing an extopic Pituitary, J. Clin. Endocrinology 5, 717-722, 1976

30. Plotnikoff, N.P., Kastin, A.J., Anderson, M.S., Schally, A.V.: DOPA Potentiation by a Hypothalamic Factor, MSH Release-Inhibiting Hormone (MIF), Life Science Vol. 10, Part I, 1279-1283, 1971

31. Plotnikoff, N.P., Kastin, A.J., Anderson, M.S., Schally, A.V.: Oxotremorine Antagonism by a Hypothalamic Hormone, Melanocyte-Stimulating Hormone Release Inhibiting Factor (MIF), in Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 140, 811-814, May-Sept. 1972

32. Plotnikoff, N.P., Kastin, A.J., Anderson, M.S., Schally, A.V.: Deserpidine Antagonism by a Tripeptide, L-Prolyl-L-Leucylglycinamide, Neuroendocrinology 11, 67-71, 1973

33. del Pozo, E., Varga, L., Wyss, H., Tolis, G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter, L., Uettwiler, A.: Clinical and Hormonal Response to Bromocriptin (CB-154) in the Galaktorrhea Syndromes, J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 39, No. 1, 18-26, 1074

34. Rotzijn, W.H., Drol, S.V., Patton, E., Kordon, C.: Met-enkephalin inhibts in vitro dopamine-induced LHRH release from mediobasal hypothalamus of male rats, Nature Vol. 274, 281-282, 1978

35. Schally, A.V., Arimura, A., Kastin, A.J., Uehara, T., Coy, D.H., Coy, E.J., Takahara, J.: Inhibition of the Release of Growth Hormone in vitro by α-Melanocyte Stimulating Hormone, in Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 52, No. 4, 1314-1319, 1973

36. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag, 379, 1973

37. Tanaka, K., Nicholson, W.E., Orth, D.N.: Diurenal Rhythm and Disappearence Half-Time of Endogenous Plasma Immunoreactive β-MSH (LPH) and ACTH in Man, J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 46, No. 6, 883-889, 1978

38. Vaughan, M.K., Little, J.C., Johnson, L.Y., Blask, D. E., Vaughan, G.M., Reiter, R.J.: Effects of Melanotonin and natural and synthetic Analogues of Arginine Vasotocin on Plasma Prolactin Levels in adult male Rats, Hormone Research 9, 236-246, 1978

39. Venturini, P.L., Capitanio, G.L., Boccardo, E., Ferraro, R., Rossato, P., De Cecco, L.: The Amenorrhea-Galaktorrhea Syndrome: Present Diagnostic and Therapeutic Perspectives, Acta Euro. Fert. 6 (4), 331-338, 1975

40. Voigt, K.H., Fehm, H.L., Mulder, J.: The Inhibition of ACTH Secretion by Melanotropin Release-Inhibiting Factor (MIF) in Man and Rat, in Summary of V.International Congress of Endocrinology Hamburg, July 18-24, 1976, Abstract, No. 310, 127, 1976

41. Voigt, K.H., Fehm, H.L., Lang, R.E., Pfeiffer, E.F.: Suppression of ACTH-Hypersecretion in Man and Rat by Somatostatin and by Pro-Leu-Gly-NH_2, in SFB 87/82, SPP Neuroendokrinologie, 1976

42. Voigt, K.H., Fehm, H.L., Lang, R.E., Beinart, K.E., Pfeiffer, E.F.: Suppression of ACTH Secretion by synthetic MSH-Release-Inhibiting Factor Pro-Leu-Gly-NH_2 in Addison's Disease, Horm. Metab. Res. 9, 150-152, 1977

43. Wittermann, E.R.: Prolaktin: Klinische Bedeutung und Indikation der quantitativen Bestimmung im Serum, Biocienta Bericht Nr. 13, September 1978

44. Zacur, H.A., Chapanis, N.P., Lake, C.R., Ziegler, M., Tyson, J.E.: Galaktorrhea-Amenorrhea: Psychological Interaction with Neuroendocrine Function, Am. J. Obstet. Gynecol. 125 (6), 859-862, 1976

LEBENSLAUF

Am 24. Februar 1954 wurde ich, Cornelia Hofstaetter, als Tochter des praktischen Arztes Ulrich Hofstaetter und dessen Ehefrau Doris, geb. Winkler, in Hainichen/Sachsen geboren.

Vom September 1960 bis Juli 1961 besuchte ich die Grundschule in Hainichen, nach der Übersiedlung meiner Familie in die Bundesrepublik Deutschland von September bis Dezember 1961 die Grundschule in Boll, Kreis Göppingen, von Januar 1962 bis April 1964 die Grundschule in Fischbach, Kreis Birkenfeld und ab April 1964 das staatliche Göttenbach Gymnasium in Idar-Oberstein, an dem ich im Mai 1972 mein Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Tübingen. Ab dem Sommersemester 1973 studierte ich Medizin an der gleichen Universität. Im März 1975 legte ich das Physikum ab.

Am 23. Oktober 1979 bestand ich das Staatsexamen an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.